



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **131327** (13) **C2**
(51) МПК (2026.01)
C07D 215/233 (2006.01)
A61K 31/47 (2006.01)
A61P 35/00

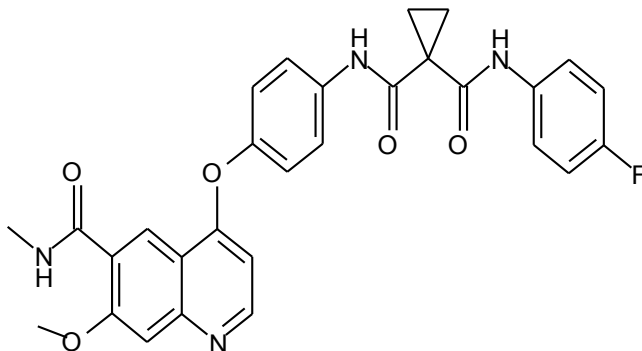
НАЦІОНАЛЬНИЙ ОРГАН
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ ВЛАСНОСТІ
ДЕРЖАВНА ОРГАНІЗАЦІЯ
"УКРАЇНСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ
ОФІС ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ ТА ІННОВАЦІЙ"

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

(21) Номер заявки: а 2021 07797	(72) Винахідник(и): Діморин Френель (US), Шах Халід (US), Шакья Саґар (US), Вон Пітер (US), Джонсон Кортні С. (US), Бівілл Мелані Джейнелл (US), Парент Стефен Д. (US)
(22) Дата подання заявки: 12.12.2019	(73) Володілець (володільці): ЕКСЕЛІКСІС, ІНК., 1851 Harbor Bay Parkway, Alameda, CA 94502, United States of America (US)
(24) Дата, з якої є чинними права інтелектуальної власності: 22.10.2026	(74) Представник: Бочаров Максим Анатолійович, реєстр. №367
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 62/856,404	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою: WO 2019/148044 A1, 01.08.2019 CN 109761899 A, 17.05.2019 WO 2018/218233 A1, 29.11.2018 WO 2005/030140 A2, 07.04.2005 US 2018/009758 A1, 11.01.2018
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 03.06.2019	
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку: US	
(41) Публікація відомостей про заявку: 16.02.2022, Бюл.№ 7	
(46) Публікація відомостей про державну реєстрацію: 21.10.2026, Бюл.№ 42	
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ: PCT/US2019/065980, 12.12.2019	

(54) КРИСТАЛІЧНІ СОЛЬОВІ ФОРМИ ІНГІБІТОРА КІНАЗИ**(57) Реферат:**

Цей винахід стосується кристалічних форм солей Сполуки 1. Винахід також стосується фармацевтичних композицій, які містять тверді кристалічні солі Сполуки 1. Крім того, винахід стосується способів лікування захворювання, розладу або синдрому, опосередкованого, щонайменше частково, модуляцією in vivo активності протеїнкінази.

**UA 131327 C2**

ПЕРЕХРЕСНЕ ПОСИЛАННЯ НА СПОРІДНЕНУ ЗАЯВКУ

Ця заявка втребовує пріоритет за попередньою заявкою на патент США за попередньою заявкою на патент США з серійним номером 62/856404, повний зміст якої включений в цей документ за допомогою посилання.

5 ГАЛУЗЬ ТЕХНІКИ ВІНАХОДУ

Цей винахід стосується кристалічних форм солей Сполуки 1. Винахід також стосується фармацевтичних композицій, які містять тверді кристалічні солі Сполуки 1. Крім того, винахід стосується способів лікування захворювання, розладу або синдрому, опосередкованого, щонайменше частково, модуляцією *in vivo* активності протеїнкінази.

10 РІВЕНЬ ТЕХНІКИ

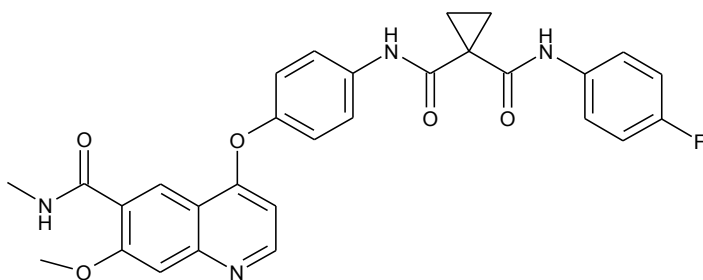
Людський Axl належить до підсімейства рецепторних тирозинкіназ Tyro3, Axl і Mer (TAM), яке включає Mer. Кінази TAM характеризуються позаклітинним ліганд-зв'язувальним доменом, який складається з двох імуноглобуліноподібних доменів і двох доменів фібронектину III типу. Axl надекспресується в низці типів пухлинних клітин і спочатку був клонований від пацієнтів із хронічним мієлоїдним лейкозом. Під час надекспресії Axl проявляє трансформуючий потенціал. Вважається, що передача сигналів Axl викликає зростання пухлини за рахунок активації проліферативних і антиапоптотичних сигнальних шляхів. Axl асоціюється з такими видами раку, як рак легень, мієлоїдний лейкоз, рак матки, рак яєчників, гліоми, меланома, рак щитовидної залози, нирково-клітинна карцинома, остеосаркома, рак шлунка, рак простати і рак молочної залози. Надекспресія Axl призводить до поганого прогнозу для пацієнтів із зазначеними видами раку.

Активация Mer, як і Axl, передає низхідні сигнальні шляхи, що викликають зростання та активацию пухлини. Mer зв'язує ліганди, як-от розчинний білок Gas-6. Зв'язування Gas-6 з Mer індукує автофосфорилування Mer на його внутрішньоклітинному домені, що призводить до активации низхідного сигналу. Надекспресія Mer у ракових клітинах призводить до збільшення метастазування, швидше за все, за рахунок утворення розчинного білка позаклітинного домену Mer в якості рецептору-пастки. Пухлинні клітини секретують розчинну форму позаклітинного рецептора Mer, яка знижує здатність розчинного ліганду Gas-6 активувати Mer на ендотеліальних клітинах, що призводить до прогресування раку.

Отже, існує потреба в сполуках, які інгібують рецепторні тирозинкінази TAM, як-от Axl і Mer, для лікування вибраних видів раку.

СУТНІСТЬ ВІНАХОДУ

У цьому винаході запропоновані кристалічні форми солей Сполуки 1, N-(4-фторфеніл)-N-(4-((7-метокси-6-(метилкарбамоїл)хінолін-4-іл)окси)феніл)циклопропан-1,1-дикарбоксамід, яка має структуру:

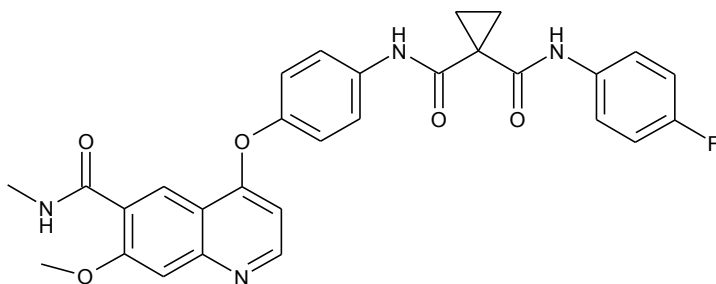


Сполука 1

40 Сполука 1 розкрита в WO 2019/148044, зміст якого повністю включено в цей документ за допомогою посилання.

Конкретні кристалічні сольові форми активного фармацевтичного інгредієнта (API), як-от Сполука 1, можуть мати низку переваг у порівнянні з іншими поліморфними або аморфними формами, наприклад, підвищену стабільність під час зберігання або обробки, більш сприятливу розчинність і підвищену біодоступність. У цьому документі представлено декілька стабільних кристалічних сольових форм Сполуки 1.

В одному із аспектів винахід включає кристалічну форму солі Сполуки 1



Сполука 1

де кристалічна форма солі вибрана з форми А безилату Сполуки 1, форми В безилату Сполуки 1, форми А бензоату Сполуки 1, форми А камзилату Сполуки 1, форми В камзилату Сполуки 1, форми А цитрату Сполуки 1, форми В цитрату Сполуки 1, форми А езилату Сполуки 1, форми В езилату Сполуки 1, НВг-форми А Сполуки 1, НВг-форми В Сполуки 1, форми А лактату Сполуки 1, форми А малату Сполуки 1, форми А малеату Сполуки 1, форми В малеату Сполуки 1, форми А мезилату Сполуки 1, форми В мезилату Сполуки 1, форми С мезилату Сполуки 1, форми А оксалату Сполуки 1, форми В оксалату Сполуки 1, форми С оксалату Сполуки 1, форми А пропіонату Сполуки 1, форми А сукцинату Сполуки 1, форми А сульфату Сполуки 1, форми В сульфату Сполуки 1, форми С сульфату Сполуки 1, форми А тартрату Сполуки 1, форми В гемітартрату Сполуки 1, форми С тартрату Сполуки 1, форми А тозилату Сполуки 1 і форми В тозилату Сполуки 1.

В одному з аспектів цей винахід включає фармацевтичну композицію, що містить кристалічну форму солі, описану в цьому документі, та фармацевтично прийнятний наповнювач.

В іншому аспекті винахід включає спосіб лікування захворювання, розладу або синдрому, опосередкованого щонайменше частково, модуляцією активності протеїнкінази *in vivo*, що включає введення суб'єкту, який потребує цього, кристалічної форми солі, або фармацевтичної композиції, описаної в цьому документі.

В одному з варіантів здійснення цього аспекту захворювання, розлад або синдром, опосередковані щонайменше частково, модуляцією активності протеїнкінази *in vivo*, являє собою рак.

В іншому аспекті винахід включає спосіб інгібування протеїнкінази, при цьому спосіб включає контактування протеїнкінази з кристалічною сольовою формою або фармацевтичною композицією, описаними в цьому документі.

В одному з варіантів здійснення цього аспекту протеїнкіназа являє собою Axl, Mer, c-Met, KDR або їх комбінацію.

В іншому аспекті представлені способи отримання твердих форм, описаних у цьому документі.

КОРОТКИЙ ОПИС ФІГУР

На Фіг. 1 представлена дифрактограма РПД форми А безилату Сполуки 1.

На Фіг. 2 представлена термограма ДСК форми А безилату Сполуки 1.

На Фіг. 3 представлена термограма ТГА форми А безилату Сполуки 1.

На Фіг. 4 представлена дифрактограма РПД форми В безилату Сполуки 1 (суміш із формою А безилату Сполуки 1).

На Фіг. 5 представлена дифрактограма РПД форми А бензоату Сполуки 1.

На Фіг. 6 представлена дифрактограма РПД форми А камзилату Сполуки 1.

На Фіг. 7 представлена термограма ДСК форми А камзилату Сполуки 1.

На Фіг. 8 представлена термограма ТГА форми А камзилату Сполуки 1.

На Фіг. 9 представлена дифрактограма РПД форми В камзилату Сполуки 1.

На Фіг. 10 представлена дифрактограма РПД форми А цитрату Сполуки 1 (суміш із формою А Сполуки 1).

На Фіг. 11 представлена дифрактограма РПД форми В цитрату Сполуки 1.

На Фіг. 12 представлена термограма ДСК форми В цитрату Сполуки 1.

На Фіг. 13 представлена термограма ТГА форми В цитрату Сполуки 1.

На Фіг. 14 представлений графік ізотерми ДСП форми В цитрату Сполуки 1.

На Фіг. 15 представлена дифрактограма РПД форми А езилату Сполуки 1.

На Фіг. 16 представлена термограма ДСК форми А езилату Сполуки 1.

На Фіг. 17 представлена термограма ТГА форми А езилату Сполуки 1.

На Фіг. 18 представлена дифрактограма РПД форми В езилату Сполуки 1 (суміш із формою

А езилату Сполуки 1).

На Фіг. 19 представлена дифрактограма РПД HBr-форми А Сполуки 1.

На Фіг. 20 представлена дифрактограма РПД HBr-форми В Сполуки 1.

5 На Фіг. 21 представлена дифрактограма РПД форми А лактату Сполуки 1 (суміш із формою А Сполуки 1).

На Фіг. 22 представлена дифрактограма РПД форми А малату Сполуки 1 (суміш із формою А Сполуки 1).

На Фіг. 23 представлена дифрактограма РПД форми А малеату Сполуки 1.

На Фіг. 24 представлена термограма ДСК форми А малеату Сполуки 1.

10 На Фіг. 25 представлена термограма ТГА форми А малеату Сполуки 1.

На Фіг. 26А-26Е представлені мікрофотографії гарячої стадії, що зображують форму А малеату Сполуки 1 при (А) 28,0 °С, яка демонструє кристалічну форму при температурі навколишнього середовища, (В) 129,3 °С без зміни кристалічної форми, (С) 133,0 °С з деяким плавленням, (D) 140,0 °С з повним плавленням, і (Е) охолоджену до 28,3, що демонструє відсутність перекристалізації при температурі навколишнього середовища.

15 На Фіг. 27 представлений графік ізотерми ДСП форми А малеату Сполуки 1.

На Фіг. 28 представлена дифрактограма РПД форми В малеату Сполуки 1 (суміш із малеатною формою А Сполуки 1).

На Фіг. 29 представлена дифрактограма РПД форми А мезилату Сполуки 1.

20 На Фіг. 30 представлена дифрактограма РПД форми В мезилату Сполуки 1.

На Фіг. 31 представлена дифрактограма РПД форми С мезилату Сполуки 1.

На Фіг. 32 представлена термограма ДСК форми С мезилату Сполуки 1.

На Фіг. 33 представлена термограма ТГА форми С мезилату Сполуки 1.

На Фіг. 34 представлений графік ізотерми ДСП форми С мезилату Сполуки 1.

25 На Фіг. 35 представлена дифрактограма РПД форми А оксалату Сполуки 1.

На Фіг. 36 представлена дифрактограма РПД форми В оксалату Сполуки 1.

На Фіг. 37 представлена дифрактограма РПД форми С оксалату Сполуки 1.

На Фіг. 38 представлена дифрактограма РПД форми А пропіонату Сполуки 1 (суміш із формою А Сполуки 1).

30 На Фіг. 39 представлена дифрактограма РПД форми А сукцинату Сполуки 1 (суміш із формою А Сполуки 1).

На Фіг. 40 представлена дифрактограма РПД форми А сульфату Сполуки 1.

На Фіг. 41 представлена дифрактограма РПД форми В сульфату Сполуки 1.

На Фіг. 42 представлена дифрактограма РПД форми С сульфату Сполуки 1.

35 На Фіг. 43 представлена дифрактограма РПД форми А сукцинату Сполуки 1 (суміш із формою А Сполуки 1).

На Фіг. 44 представлена дифрактограма РПД форми В гемітартрату Сполуки 1.

На Фіг. 45 представлена термограма ДСК форми В гемітартрату Сполуки 1.

На Фіг. 46 представлена термограма ТГА форми В гемітартрату Сполуки 1.

40 На Фіг. 47 представлена дифрактограма РПД форми А тозилату Сполуки 1.

На Фіг. 48 представлена термограма ДСК форми А тозилату Сполуки 1.

На Фіг. 49 представлена термограма ТГА форми А тозилату Сполуки 1.

На Фіг. 50 представлений графік ізотерми ДСП форми А тозилату Сполуки 1.

45 На Фіг. 51А-51D представлені мікрофотографії гарячої стадії, що зображують форму А тозилату Сполуки 1 при (А) 29,9 °С, що демонструє кристалічну форму при температурі навколишнього середовища, (В) 199,3 °С без зміни кристалічної форми, (С) 214,4 °С з незначним плавленням, (D) 217,9 °С з повним плавленням.

На Фіг. 52 представлена дифрактограма РПД форми В тозилату Сполуки 1.

На Фіг. 53 представлена термограма ДСК форми В тозилату Сполуки 1.

50 На Фіг. 54 представлена термограма ТГА форми В тозилату Сполуки 1.

На Фіг. 55 представлений графік ізотерми ДСП форми В тозилату Сполуки 1.

На Фіг. 56А-56Е представлені мікрофотографії гарячої стадії, що зображують форму В тозилату Сполуки 1 при (А) 25,5 °С, що демонструє кристалічну форму при температурі навколишнього середовища, (В) 172,0 °С без зміни кристалічної форми, (С) 188,0 °С з дуже незначним плавленням, (D) 194,0 °С з майже повним плавленням, і (Е) 200,1 °С з повним плавленням, (Е) 28,4 °С з початковою рекристалізацією.

На Фіг. 57 представлені результати індексції для форми А безилату Сполуки 1, включно з табульованою просторовою групою, відповідно до заданого коефіцієнту згасання, параметрами елементарної комірки і похідними величинами.

60 На Фіг. 58 представлені результати індексції для форми А камзилату Сполуки 1, включно із

табульованою просторовою групою, відповідно до заданого коефіцієнту згасання, параметрами елементарної комірки і похідними величинами.

На Фіг. 59 зображені результати індексації для форми В безилату Сполуки 1, включно із табульованою просторовою групою, відповідно до заданого коефіцієнту згасання, параметрами елементарної комірки і похідними величинами.

На Фіг. 60 представлені результати індексації для форми А езилату Сполуки 1, включно із табульованою просторовою групою, відповідно до заданого коефіцієнту згасання, параметрами елементарної комірки і похідними величинами.

На Фіг. 61 представлені результати індексації для Нbr-форми В Сполуки 1, включно із табульованою просторовою групою, відповідно до заданого коефіцієнту згасання, параметрами елементарної комірки і похідними величинами.

На Фіг. 62 представлені результати індексації для форми А малеату Сполуки 1, включно із табульованою просторовою групою, відповідно до заданого коефіцієнту згасання, параметрами елементарної комірки і похідними величинами.

На Фіг. 63 представлені результати індексації форми А мезилату Сполуки 1, включно із табульованою просторовою групою, відповідно до заданого коефіцієнту згасання, параметрами елементарної комірки і похідними величинами.

На Фіг. 64 зображені результати індексації форми В мезилату Сполуки 1, включно із табульованою просторовою групою, відповідно до заданого коефіцієнту згасання, параметрами елементарної комірки і похідними величинами.

На Фіг. 65 зображені результати індексації форми С мезилату Сполуки 1, включно із табульованою просторовою групою, відповідно до заданого коефіцієнту згасання, параметрами елементарної комірки і похідними величинами.

На Фіг. 66 представлені результати індексації форми В гемітартрату Сполуки 1, включно із табульованою просторовою групою, відповідно до заданого коефіцієнту згасання, параметрами елементарної комірки і похідними величинами.

На Фіг. 67 зображені результати індексації форми А тозилату Сполуки 1, включно із табульованою просторовою групою, відповідно до заданого коефіцієнту згасання, параметрами елементарної комірки і похідними величинами.

На Фіг. 68 зображені результати індексації форми В тозилату Сполуки 1, включно із табульованою просторовою групою, відповідно до заданого коефіцієнту згасання, параметрами елементарної комірки і похідними величинами.

На Фіг. 69 представлена дифрактограма РПД форми С тартрату Сполуки 1.

ДЕТАЛЬНИЙ ОПИС ВИНАХОДУ

ВИЗНАЧЕННЯ, АБРЕВІАТУРИ І АКРОНІМИ

Аналітичні методики

Абревіатури/Акроніми	Повна назва/опис
ДСК	Диференційна сканувальна калориметрія
ДСП	Динамічна сорбція парів (води)
ВТМ	Високотемпературна мікроскопія
ЯМР	Спектроскопія ядерного магнітного резонансу
ОМ	Оптична мікроскопія
МПС	Мікроскопія в поляризованому світлі
ТГА	Термогравіметрія або термогравіметричний аналіз
РПД	Рентгенівська порошкова дифракція

Експериментальні методики

Абревіатури/Акроніми	Повна назва/опис
СС	Різке охолодження
СР	Різке осадження
ШО	Швидке охолодження
ШВ	Швидке випаровування
РК	Реакційна кристалізація
ПО	Повільне охолодження
ПВ	Повільне випаровування
ДП	Дифузія парів
НП	Напруга парів

Інша інформація

Абревіатури/Акроніми	Повна назва/опис
~	Близько або приблизно
АФІ	Активний фармацевтичний інгредієнт
ПП/Е	Подвійне променезаломлення та екстинкція
Ендо/ендо	Ендотерма або ендотермічний
екв	Еквівалент
Езо/екзо	Екзотерма або екзотермічний
ВО	Вільна основа
ВФ	Вільна форма
МК	Морозильна камера
ЛІМС	Лабораторна інформаційна менеджмент-система
Макс/макс	Максимум або максимуми
Obs	Спостереження або спостережуваний
ПО	Переважаюча орієнтація
rpt	Осад або осадження
хол	Холодильник
ВВ	Відносна вологість
КТ	Кімнатна температура
Розч/розч	Розчин
вак	Вакуум
% мас	Масовий відсоток

5

Розчинники

Абревіатури/Акроніми	Повна назва/опис
АСН	Ацетонітрил
АсОН	Оцтова кислота
ДХМ	Дихлорметан
ДМСО	Диметилсульфоксид
EtOAc	Етилацетат
EtOH	Етанол
HFIPA	Гексафторізопропанол
ІПС	Ізопропіловий спирт, 2-пропанол
МЕК	Метилетилкетон
MeOH	Метанол
MTBE	метил-трет-бутиловий етер
ТФЕ	2,2,2-трифторетанол
ТГФ	Тетрагідрофуран

У контексті цього документа застосовуються наступні визначення, якщо не вказано інше.

10

Для цілей цього винаходу хімічні елементи ідентифікуються відповідно до Періодичної таблиці елементів, версія CAS, Довідником із хімії та фізики, 95-е вид. Крім того, загальні принципи органічної хімії описані в "Organic Chemistry", 2^e вид., Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito: 2006, і "March's Advanced Organic Chemistry", 7^e вид., Вид.: Smith, M.B.

and March, J., John Wiley & Sons, New York: 2013, повний вміст яких включено в цей документ за допомогою посилання.

У контексті цього документа термін "низька/обмежена/значна гігроскопічність" стосується матеріалу, який демонструє водопоглинання $<0,5/ <2,0/ \geq 2,0$ мас. % у зазначеному діапазоні відносної вологості.

У контексті цього документа термін "стехіометричний гідрат" стосується кристалічного матеріалу з певним вмістом води в розширеному діапазоні ВВ. Типові стехіометричні гідрати являють собою напівгідрати, моногідрати, півторагідрати, дигідрати, тощо.

У контексті цього документа термін "змінний гідрат" стосується кристалічного матеріалу зі змінним вмістом води в розширеному діапазоні відносної вологості, але без фазового переходу.

У контексті цього документа хімічний термін, позначений як "форма", стосується хімічної сполуки або її солі, яка складається з однієї фази.

У контексті цього документа термін "низька/обмежена/середня/хороша/висока розчинність" стосується матеріалу, що має розчинність $< 1/1-20/20-100/100-200/> 200$ мг/мл.

У контексті цього документа термін "кристалічний" стосується матеріалу, який дає дифрактограму РПД з гострими піками (аналогічними ширині апаратних піків) та слабким дифузним розсіюванням відносно піків.

У контексті цього документа термін "розупорядкований кристалічний" стосується матеріалу, який дає дифрактограму РПД з широкими піками (відносно ширини апаратних піків) та/або сильним дифузним розсіюванням відносно піків. Матеріали з невпорядкованою структурою можуть бути:

- 1) мікрокристалічними,
- 2) кристалічними з великою щільністю дефектів,
- 3) сумішами кристалічної та рентгеноаморфної фаз або
- 4) комбінацією вищеперерахованого.

У контексті цього документа термін "недостатній сигнал" означає, що спектрографічний аналіз зразка дає спектр або діаграму (вихід), що має недостатній сигнал вище за очікуваний фоновий шум.

Використовуваний у цьому документі термін "монокристалічна фаза" стосується дифрактограми РПД, яка, як вважається, містить доказ монокристалічної форми через те, що піки Брегга індексуються однією елементарною коміркою. Індексуння — це процес присвоєння кожному піку на дифрактограмі міток індексу Міллера. Крім того, в процесі індексації визначається розмір та форма елементарної кристалічної комірки.

У контексті цього документа термін "суспензія" стосується суспензії, приготовленої шляхом додавання достатньої кількості твердих речовин до цього розчинника в умовах навколишнього середовища так, щоб були присутні нерозчинені тверді речовини. Типова суспензія включає перемішування (зазвичай шляхом перемішування або вібрації), дія, яка також називається "суспендуванням", у запечатаному флаконі при заданій температурі протягом тривалого часу. Зазвичай тверді частинки вилучаються через певний період часу з використанням описаного в цьому документі способу.

У контексті цього документа термін "рентгеноаморфний" або "аморфний" стосується матеріалу, в якому присутнє дифузне розсіювання, але немає ознак піків Брегга на РПД дифрактограмі.

У контексті цього документа термін "кристалічний" стосується сполук у твердому стані, що мають періодичне та повторюване тривимірне внутрішнє розташування атомів, іонів або молекул, характерне для кристалів, наприклад, розташованих у фіксованих геометричних візерунках або ґратах, які мають суворий дальній порядок. Термін "кристалічний" не обов'язково означає, що сполука існує у вигляді кристалів, але означає, що вона має кристалоподібну внутрішню організацію.

У контексті цього документа термін "в основному кристалічний" стосується твердого матеріалу, який переважно розташований у вигляді фіксованих геометричних візерунків або ґраток, які мають суворий дальній порядок. Наприклад, в основному кристалічні матеріали мають кристалічність більше ніж близько 85 % (наприклад, кристалічність більше ніж близько 90 %, кристалічність більше ніж близько 95 % або кристалічність більше ніж близько 99 %). Також слід зазначити, що термін "в основному кристалічний" включає дескриптор "кристалічний", який визначений у попередньому абзаці.

Термін "пацієнт" для цілей цього винаходу включає людей та будь-яких інших тварин, особливо ссавців, та інші організми. Таким чином, ці методи застосовуються як у терапії людини, так і у ветеринарії. У переважному варіанті здійснення пацієнт являє собою ссавця, а в найбільш переважному варіанті здійснення пацієнт являє собою людину. Приклади переважних

ссавців включають мишей, щурів, інших гризунів, кроликів, собак, кішок, свиней, велику рогату худобу, овець, коней і приматів.

"Кіназозалежні захворювання або стани" стосуються патологічних станів, які залежать від активності однієї або більше кіназ. Кінази прямо або опосередковано беруть участь у шляхах передачі сигналу при різних видах клітинної активності, включно з проліферацією, адгезією, міграцією, диференціюванням та інвазією. Захворювання, пов'язані з активністю кіназ, включають зростання пухлини, патологічну неоваскуляризацію, яка підтримує зростання солідної пухлини, та пов'язані з іншими захворюваннями, при яких спостерігається надмірна локальна васкуляризація, наприклад, захворювання очей (діабетична ретинопатія, вікова дегенерація макули, тощо) та запалення (псоріаз, ревматоїдний артрит, тощо).

"Терапевтично ефективна кількість" являє собою кількість кристалічної форми солі Сполуки 1, яка при введенні пацієнту полегшує симптом захворювання. Кількість кристалічної форми солі Сполуки 1 яка становить "терапевтично ефективну кількість", буде варіюватись в залежності від сполуки, хворобливого стану та його тяжкості, віку, пацієнта, який підлягає лікуванню, тощо. Терапевтично ефективна кількість може бути визначена звичайним чином спеціалістом у цій галузі з урахуванням його власних знань та цього розкриття.

Фраза "фармацевтично прийнятний" використовується в цьому документі для позначення тих сполук, матеріалів, композицій та/або лікарських форм, які, в межах здорового медичного висновку, підходять для використання в контакт з тканинами людей та тварин без надмірної токсичності, подразнення, алергічної реакції, імуногенності або інших проблем або ускладнень, порівнянних із розумним співвідношенням користь-ризик.

У контексті цього документа фраза "фармацевтично прийнятна допоміжна речовина" стосується фармацевтично прийнятного матеріалу, композиції або носія, як-от рідкий або твердий наповнювач, розріджувач, розчинник або інкапсулюючий матеріал. Допоміжні речовини, як правило, безпечні, не токсичні і не є ані біологічно, ані іншим чином небажаними і включають допоміжні речовини, прийнятні для застосування у ветеринарії, а також для фармацевтичного застосування у людей. В одному варіанті здійснення кожний компонент є "фармацевтично прийнятним", як визначено в цьому документі. Див., наприклад, Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21st ed.; Lippincott Williams & Wilkins: Philadelphia, Pa., 2005; Handbook of Pharmaceutical Excipients, 6th ed.; Rowe et al, Eds.; The Pharmaceutical Press and the American Pharmaceutical Association: 2009; Handbook of Pharmaceutical Additives, 3rd ed.; Ash and Ash Eds.; Gower Publishing Company: 2007; Pharmaceutical Preparation and Formulation, 2nd ed.; Gibson Ed.; CRC Press LLC: Boca Raton, Fla., 2009.

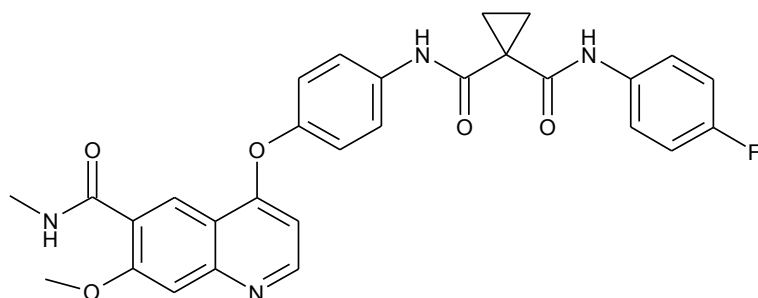
"Рак" стосується клітинно-проліферативних хворобливих станів, включно з, але не обмежуючись ними, такими Серцеве: саркома (ангіосаркома, фібросаркома, рабдіоміосаркома, ліпосаркома), міксوما, рабдіоміома, фіброма, ліпома та тератома; Голова та шия: плоскоклітинний рак голови та шиї, рак гортані та гіпофарингеальний рак, рак носової порожнини та придаткових пазух носа, рак носоглотки, рак слинних залоз, рак порожнини рота та ротоглотки; Легеня: бронхогенна карцинома (плоскоклітинна, недиференційована дрібноклітинна, недиференційована великоклітинна, аденокарцинома, недрібноклітинний рак легені), альвеолярна (бронхіолярна) карцинома, альвеолярна саркома, саркома альвеолярної м'якої частини, аденома бронхів, саркома, лімфома, хондроматозна гамартома. Мезотеліома; Товста кишка: колоректальний рак, аденокарцинома, пухлини строми шлунково-кишкового тракту, лімфома, карциноїди, синдром Турко; З боку шлунково-кишкового тракту: рак шлунка, аденокарцинома стравохідно-шлункового переходу, стравохід (плоскоклітинний рак, аденокарцинома, лейоміосаркома, лімфома), шлунок (карцинома, лімфома, лейоміосаркома), підшлункова залоза (протокова аденокарцинома, інсулінома, глюкагонома, гастринома, карциноїдні пухлини, віпома), тонка кишка (аденокарцинома, лімфома, карциноїдні пухлини, саркома Карпозі, лейоміома, гемангіома, ліпома, нейрофіброма, фіброма), товста кишка (аденокарцинома, тубулярна аденома, ворсинчата аденома, гамартома, лейоміома); Молочна залоза: метастатичний рак молочної залози, протокова карцинома *in situ*, інвазивна протокова карцинома, тубулярний рак, медулярна карцинома, муциозна карцинома, лобулярна карцинома *in situ*, потрійний негативний рак молочної залози; Сечостатеві шляхи: нирки (аденокарцинома, пухлина Вільма [нефробластома], лімфома, лейкемія, нирково-клітинна карцинома, метастатична нирково-клітинна карцинома), сечовий міхур та уретра (плоскоклітинний рак, перехідно-клітинна карцинома, уротеліальна карцинома), простата (аденокарцинома, саркома, кастраційно-резистентний рак простати, кісткові метастази, кісткові метастази, пов'язані з кастраційно-резистентним раком простати), яєчко (семінома, тератома, ембріональна карцинома, тератоканцинома, хоріоканцинома, саркома, інтерстиціально-клітинна карцинома, фіброма, фіброаденома, аденоматоїдні пухлини, ліпома), світлоклітинна карцинома,

папілярна карцинома, рак статевого члена, плоскоклітинна карцинома статевого члена; Печінка: гепатома (гепатоцелюлярна карцинома), холангіокарцинома, гепатобластома, ангіосаркома, гепатоцелюлярна аденома, гемангіома; Кістка: остеогенна саркома (остеосаркома), фібросаркома, злоякісна фіброзна гістіоцитома, хондросаркома, саркома Юїнга, злоякісна лімфома (ретикulum-клітинна саркома), множинна мієлома, злоякісна гігантоклітинна хордома, остеохондрома, (кістково-хрящові екзостози), доброякісна хондрома, хондробластома, хондроміксифіброма, остеїд-остеома та гігантоклітинні пухлини; Щитоподібна залоза: медулярний рак щитоподібної залози, диференційований рак щитоподібної залози, папілярний рак щитоподібної залози, фолікулярний рак щитоподібної залози, гюртле-клітинний рак щитоподібної залози та анапластичний рак щитоподібної залози; Нервова система: череп (остеома, гемангіома, гранульома, ксантома, деформуючий остит), мозкові оболонки (менінгіома, менінгіосаркома, гліоматоз); головний мозок (астроцитоз, медулобластома, гліома, епендиміома, герміома, [пінеалома], мультиформна гліобластома, олігодендрогліома, шванома, ретинобластома, вроджені пухлини), нейрофіброма спинного мозку, менінгіома, гліома, саркома), NF1, нейрофіброматоз, плексиформні нейрофіброми; Гінекологічні: матка (рак ендометрію), шийка матки (рак шийки матки, передпухлинна дисплазія шийки матки), яєчники (рак яєчників [серозна цистаденокарцинома, муцинозна цистаденокарцинома, некласифікована карцинома], гранулезотекально-клітинні пухлини, пухлини з клітин Сертолі-Лейдига, дисгерміома, злоякісна тератома), вульва (плоскоклітинна карцинома, інтраепітеліальна карцинома, аденокарцинома, фібросаркома, меланома), піхва (світлоклітинна карцинома, плоскоклітинна карцинома), ботріоїдна саркома, (ембріональна рабдоміосаркома), маточні труби (карцинома); Гематологічні: кров (мієлолейкоз [гострий і хронічний], гострий лімфобластний лейкоз, хронічний лімфолейкоз, мієлопроліферативні захворювання, множинна мієлома, мієлодиспластичний синдром), мієлофіброз, істинна поліцитемія, есенціальна тромбоцитемія, хвороба Ходжкіна, неходжкінська лімфома [злоякісна лімфома]; Шкіра: злоякісна меланома, базальноклітинний рак, плоскоклітинний рак, саркома Карпозі, диспластичні невуси родимок, ліпома, ангіома, дерматофіброма, келоїди, псоріаз; та Наднирники: нейробластома. Таким чином, термін "ракова клітина", як передбачено в цьому документі, включає клітину, уражену будь-яким із зазначених вище станів. У деяких варіантах здійснення сполука або комбінація, розкриті в цьому документі, можуть бути використані для лікування захворювань, включно з ВІЛ, серповидно-клітинною анемією, хворобою "трансплантату проти господаря", гострою хворобою "трансплантату проти господаря", хронічною хворобою "трансплантату проти господаря" та серповидноклітинною анемією.

Загалом, номенклатура, що використовується в цій заявці, базується на угодах про найменування, прийнятих Міжнародним союзом теоретичної та прикладної хімії (IUPAC). Представлені в цьому документі хімічні структури отримані з використанням CHEMDRAW®. Будь-яка відкрита валентність, що проявляється на атомі карбону, кисню або нітрогену в наведених у цьому документі структурах, вказує на присутність атома гідрогену.

ВАРІАНТИ ЗДІЙСНЕННЯ

В одному із аспектів винахід включає кристалічну форму солі Сполуки 1



Сполука 1, яка являє собою 1-N'-(4-Фторфеніл)-1-N-[4-[7-метокси-6-(метилкарбамоїл)хінолін-4-іл]оксифеніл]циклопропан-1,1-дикарбоксамід, або N'-(4-Фторфеніл)-N-[4-[7-метокси-6-(метилкарбамоїл)хінолін-4-іл]оксифеніл]циклопропан-1,1-дикарбоксамід, де кристалічна сольова форма вибрана з форми А безилату Сполуки 1, форми В безилату Сполуки 1, форми А бензоату Сполуки 1, форми А камзилату Сполуки 1, форми В камзилату Сполуки 1, форми А цитрату Сполуки 1, форми В цитрату Сполуки 1, форми А езилату Сполуки 1, форми В езилату Сполуки 1, форми А НВг Сполуки 1, НВг-форми В Сполуки 1, форми А лактату Сполуки 1,

форми А малату Сполуки 1, форми А малеату Сполуки 1, форми В малеату Сполуки 1, форми А мезилату Сполуки 1, форми В мезилату Сполуки 1, форми С мезилату Сполуки 1, форми А оксалату Сполуки 1, форми В оксалату Сполуки 1, форми С оксалату Сполуки 1, форми А пропінату Сполуки 1, форми А сукцинату Сполуки 1, форми А сульфату Сполуки 1, форми В сульфату Сполуки 1, форми С сульфату Сполуки 1, форми А тартрату Сполуки 1, форми В гемітартрату Сполуки 1, форми С тартрату Сполуки 1, форми А тозилату Сполуки 1 і форми В тозилату Сполуки 1.

В одному з варіантів здійснення цього аспекту кристалічна форма характеризується як форма А безилату Сполуки 1.

В одному з варіантів здійснення форма А безилату Сполуки 1 характеризується одним або більше піками на дифрактограмі РПД за шкалою 2 тета, де один або більше піків вибрані з 3,78, 7,56, 10,08, 10,42, 11,70, 11,78, 12,00, 12,71, 13,20, 13,92, 14,06, 14,44, 14,93, 15,18, 15,96, 16,21, 16,40, 16,73, 16,86, 17,38, 18,32, 19,07, 20,07, 20,26, 20,51, 20,94, 21,45, 21,60, 22,30, 22,90, 23,05, 23,28, 23,71, 24,28, 24,97, 25,30, 25,69, 26,33, 26,71, 27,29, 27,65, 28,07, 29,22 і 29,50.

В іншому варіанті здійснення форма А безилату Сполуки 1 характеризується одним або більше піками в дифрактограмі РПД за шкалою 2 тета, де один або більше піків вибрані з 3,78, 7,56, 10,42, 20,51, 20,94, 21,60 і 25,30.

У ще одному варіанті здійснення форма А безилату Сполуки 1 характеризується всіма наступними піками на дифрактограмі РПД за шкалою 2 тета, вибраними з 3,78, 7,56, 10,42, 20,51, 20,94, 21,60 і 25,30.

У ще одному варіанті здійснення форма А безилату Сполуки 1 характеризується всіма наступними піками на дифрактограмі РПД за шкалою 2 тета, вибраними з 3,78, 7,56, 10,08, 10,42, 11,70, 11,78, 12,00, 12,71, 13,20, 13,92, 14,06, 14,44, 14,93, 15,18, 15,96, 16,21, 16,40, 16,73, 16,86, 17,38, 18,32, 19,07, 20,07, 20,26, 20,51, 20,94, 21,45, 21,60, 22,30, 22,90, 23,05, 23,28, 23,71, 24,28, 24,97, 25,30, 25,69, 26,33, 26,71, 27,29, 27,65, 28,07, 29,22 і 29,50.

В іншому варіанті здійснення форма А безилату Сполуки 1 характеризується першою ендотермою при температурі близько 144 °С та другою ендотермою при температурі близько 170 °С на термограмі ДСК.

В іншому варіанті здійснення форма А безилату Сполуки 1 характеризується втратою маси близько 7,9 % у температурному діапазоні 39-177 °С на термограмі ТГА.

В одному з варіантів здійснення цього аспекту кристалічна форма характеризується як форма В безилату Сполуки 1.

В одному з варіантів здійснення форма В безилату Сполуки 1 характеризується дифрактограмою РПД, по суті ідентичною представленою на Фігурі 4.

В одному з варіантів здійснення цього аспекту кристалічна форма характеризується як форма А бензоату Сполуки 1.

В одному з варіантів здійснення форма А бензоату Сполуки 1 характеризується дифрактограмою РПД, по суті ідентичною представленою на Фігурі 5.

В одному з варіантів здійснення цього аспекту кристалічна форма характеризується як форма А камзилату Сполуки 1.

В одному з варіантів здійснення форма А камзилату Сполуки 1 характеризується одним або більше піками на дифрактограмі РПД за шкалою 2 тета, де один або більше піків вибрані з 5,55, 7,90, 8,25, 8,38, 9,55, 9,87, 10,26, 11,12, 11,34, 12,50, 12,94, 13,40, 13,65, 14,79, 15,83, 16,16, 16,41, 16,54, 16,82, 17,10, 17,69, 18,02, 18,22, 18,47, 18,91, 19,10, 19,47, 20,04, 20,87, 21,05, 22,16, 22,36, 22,93, 23,71, 24,55, 25,33, 26,02, 26,40, 27,09, 27,33, 27,97, 28,32, 28,68 і 28,98.

В іншому варіанті здійснення форма А камзилату Сполуки 1 характеризується одним або більше піками в дифрактограмі РПД за шкалою 2 тета, де один або більше піків вибрані з 5,55, 9,87, 10,26, 16,16, 16,82, 20,87, 22,36 і 23,71.

У ще одному варіанті здійснення форма А камзилату Сполуки 1 характеризується всіма наступними піками на дифрактограмі РПД за шкалою 2 тета, вибраними з 5,55, 9,87, 10,26, 16,16, 16,82, 20,87, 22,36 і 23,71.

У ще одному варіанті здійснення форма А камзилату Сполуки 1 характеризується всіма наступними піками на дифрактограмі РПД за шкалою 2 тета, вибраними з 5,55, 7,90, 8,25, 8,38, 9,55, 9,87, 10,26, 11,12, 11,34, 12,50, 12,94, 13,40, 13,65, 14,79, 15,83, 16,16, 16,41, 16,54, 16,82, 17,10, 17,69, 18,02, 18,22, 18,47, 18,91, 19,10, 19,47, 20,04, 20,87, 21,05, 22,16, 22,36, 22,93, 23,71, 24,55, 25,33, 26,02, 26,40, 27,09, 27,33, 27,97, 28,32, 28,68 і 28,98.

В іншому варіанті здійснення форма А камзилату Сполуки 1 характеризується першою ендотермою при температурі близько 110 °С та другою при близько 174 °С на термограмі ДСК.

В іншому варіанті здійснення форма А камзилату Сполуки 1 характеризується втратою маси близько 5,9 % у температурному діапазоні 38-170 °С на термограмі ТГА.

В одному з варіантів здійснення цього аспекту кристалічна форма характеризується як форма В камзилату Сполуки 1.

В одному з варіантів здійснення форма В камзилату Сполуки 1 характеризується одним або більше піками на дифрактограмі РПД за шкалою 2 тета, де один або більше піків вибрані з 5,25, 8,32, 8,51, 8,76, 9,05, 9,58, 9,88, 10,00, 10,52, 10,80, 11,06, 11,96, 12,24, 12,58, 13,98, 15,62, 15,81, 16,15, 16,70, 17,12, 17,42, 17,71, 18,41, 19,37, 19,55, 20,63, 21,13, 21,56, 21,89, 22,50, 23,04, 24,43, 26,08, 27,07, 27,97, 28,22 і 28,73.

В іншому варіанті здійснення форма В камзилату Сполуки 1 характеризується одним або більше піками в дифрактограмі РПД за шкалою 2 тета, де один або більше піків вибрані з 5,25, 10,52, 16,15, 21,13, 21,56 і 21,89.

У ще одному варіанті здійснення форма В камзилату Сполуки 1 характеризується всіма наступними піками на дифрактограмі РПД за шкалою 2 тета, вибраними з 5,25, 10,52, 16,15, 21,13, 21,56 і 21,89.

У ще одному варіанті здійснення форма В камзилату Сполуки 1 характеризується всіма наступними піками на дифрактограмі РПД за шкалою 2 тета, вибраними з 5,25, 8,32, 8,51, 8,76, 9,05, 9,58, 9,88, 10,00, 10,52, 10,80, 11,06, 11,96, 12,24, 12,58, 13,98, 15,62, 15,81, 16,15, 16,70, 17,12, 17,42, 17,71, 18,41, 19,37, 19,55, 20,63, 21,13, 21,56, 21,89, 22,50, 23,04, 24,43, 26,08, 27,07, 27,97, 28,22 і 28,73.

В одному з варіантів здійснення цього аспекту кристалічна форма характеризується як форма А цитрату Сполуки 1.

У ще одному варіанті здійснення форма А цитрату Сполуки 1 характеризується дифрактограмою РПД, по суті ідентичною представлений на Фігурі 10.

В одному з варіантів здійснення цього аспекту кристалічна форма характеризується як форма В цитрату Сполуки 1.

В одному з варіантів здійснення форма В цитрату Сполуки 1 характеризується одним або більше піками на дифрактограмі РПД за шкалою 2 тета, де один або більше піків вибрані з 4,58, 5,95, 7,61, 8,88, 9,19, 9,94, 11,93, 13,26, 13,79, 14,29, 14,68, 15,26, 15,95, 16,64, 17,11, 17,87, 18,21, 18,43, 18,90, 19,36, 19,67, 20,14, 20,57, 21,47, 22,30, 22,64, 23,06, 23,80, 24,25, 24,55, 24,81, 25,10, 25,45, 25,54, 25,85, 26,35, 26,51, 26,83, 27,16, 27,57, 27,85, 28,08 і 28,47.

В іншому варіанті здійснення форма В цитрату Сполуки 1 характеризується одним або більше піками в дифрактограмі РПД за шкалою 2 тета, де один або більше піків вибрані з 4,58, 5,95, 8,88, 11,93, 13,79, 14,29, 16,64, 18,90, 21,47, 23,80, 24,25 і 25,85.

У ще одному варіанті здійснення форма В цитрату Сполуки 1 характеризується всіма наступними піками на дифрактограмі РПД за шкалою 2 тета, вибраними з 4,58, 5,95, 8,88, 11,93, 13,79, 14,29, 16,64, 18,90, 21,47, 23,80, 24,25 і 25,85.

У ще одному варіанті здійснення форма В цитрату Сполуки 1 характеризується всіма наступними піками на дифрактограмі РПД за шкалою 2 тета, вибраними з 4,58, 5,95, 7,61, 8,88, 9,19, 9,94, 11,93, 13,26, 13,79, 14,29, 14,68, 15,26, 15,95, 16,64, 17,11, 17,87, 18,21, 18,43, 18,90, 19,36, 19,67, 20,14, 20,57, 21,47, 22,30, 22,64, 23,06, 23,80, 24,25, 24,55, 24,81, 25,10, 25,45, 25,54, 25,85, 26,35, 26,51, 26,83, 27,16, 27,57, 27,85, 28,08 і 28,47.

В іншому варіанті здійснення форма В цитрату Сполуки 1 характеризується ендотермою при близько 175 °C на термограмі ДСК. В іншому варіанті здійснення форма В цитрату Сполуки 1 характеризується ендотермою з початковою температурою при близько 175 °C на термограмі ДСК.

В іншому варіанті здійснення форма В цитрату Сполуки 1 характеризується втратою маси вище температури 175 °C на термограмі ТГА.

В іншому варіанті здійснення форма В цитрату Сполуки 1 характеризується втратою маси, що починається при температурі близько 159 °C і закінчується при 220 °C на термограмі ТГА.

В одному з варіантів здійснення форма В цитрату Сполуки 1 характеризується збільшенням на близько 4,1 % мас., як визначено ДСП, при перенесенні з середовища з відносною вологістю 5 % в середовище з відносною вологістю 95 %.

В одному з варіантів здійснення цього аспекту кристалічна форма характеризується як форма А езилату Сполуки 1.

В одному з варіантів здійснення форма А езилату Сполуки 1 характеризується одним або більше піками на дифрактограмі РПД за шкалою 2 тета, де один або більше піків вибрані з 3,97, 7,95, 9,89, 10,62, 10,92, 11,03, 11,34, 11,77, 12,03, 12,53, 12,71, 13,27, 14,00, 14,70, 15,08, 15,94, 16,17, 16,92, 17,01, 17,19, 17,35, 17,61, 18,15, 18,76, 19,03, 19,66, 19,89, 20,26, 20,65, 20,78, 21,44, 22,08, 23,14, 23,27, 23,99, 24,32, 25,43, 25,66, 25,85, 26,52, 26,87, 27,61, 27,96, 28,18, 28,40 і 28,91.

В одному з варіантів здійснення форма А езилату Сполуки 1 характеризується одним або

більше піками в дифрактограмі РПД за шкалою 2 тета, де один або більше піків вибрані з 3,97, 7,95, 9,89, 10,62, 13,27, 15,08, 16,17, 16,92, 17,01, 20,65, 20,78, 21,44, 22,08, 23,99, 25,43 і 26,52.

У ще одному варіанті здійснення форма А езилату Сполуки 1 характеризується всіма наступними піками на дифрактограмі РПД за шкалою 2 тета, вибраними з 3,97, 7,95, 9,89, 10,62, 13,27, 15,08, 16,17, 16,92, 17,01, 20,65, 20,78, 21,44, 22,08, 23,99, 25,43 і 26,52.

У ще одному варіанті здійснення форма А езилату Сполуки 1 характеризується всіма наступними піками на дифрактограмі РПД за шкалою 2 тета, вибраними з 3,97, 7,95, 9,89, 10,62, 10,92, 11,03, 11,34, 11,77, 12,03, 12,53, 12,71, 13,27, 14,00, 14,70, 15,08, 15,94, 16,17, 16,92, 17,01, 17,19, 17,35, 17,61, 18,15, 18,76, 19,03, 19,66, 19,89, 20,26, 20,65, 20,78, 21,44, 22,08, 23,14, 23,27, 23,99, 24,32, 25,43, 25,66, 25,85, 26,52, 26,87, 27,61, 27,96, 28,18, 28,40 і 28,91.

В іншому варіанті здійснення форма А езилату Сполуки 1 характеризується першою ендотермою при температурі близько 69 °С, другою ендотермою при температурі близько 156 °С і третьою ендотермою при температурі близько 190 °С на термограмі ДСК.

В іншому варіанті здійснення форма А езилату Сполуки 1 характеризується втратою маси близько 8,5 % у температурному діапазоні 38-188 °С на термограмі ТГА.

В одному з варіантів здійснення цього аспекту кристалічна форма характеризується як форма В езилату Сполуки 1.

У ще одному варіанті здійснення форма В езилату Сполуки 1 характеризується дифрактограмою РПД, по суті ідентичною представлений на Фігурі 18.

В одному з варіантів здійснення цього аспекту кристалічна форма характеризується як НВг-форма А Сполуки 1.

В одному з варіантів здійснення форма А НВг Сполуки 1 характеризується дифрактограмою РПД, по суті ідентичною представлений на Фігурі 19.

В одному з варіантів здійснення цього аспекту кристалічна форма характеризується як НВг-форма В Сполуки 1.

В одному з варіантів здійснення НВг-форма В Сполуки 1 характеризується одним або більше піками на дифрактограмі РПД за шкалою 2 тета, де один або більше піків вибрані з 5,26, 8,29, 9,75, 9,91, 10,56, 10,72, 12,25, 12,50, 12,75, 13,31, 13,54, 14,11, 14,72, 14,89, 15,87, 16,29, 16,50, 17,36, 17,78, 18,09, 18,44, 18,75, 19,12, 19,24, 19,56, 19,92, 20,40, 20,55, 20,69, 21,18, 22,09, 22,64, 23,24, 24,56, 25,80, 26,52, 27,23, 27,43, 28,13, 28,46, 28,76, 29,08, 29,66 і 30,07.

В іншому варіанті здійснення НВг-форма В Сполуки 1 характеризується одним або більше піками в дифрактограмі РПД за шкалою 2 тета, де один або більше піків вибрані з 5,26, 9,91, 10,72, 20,55, 20,69, 21,18, 22,09, 23,24, 24,56, і 25,80.

У ще одному варіанті здійснення НВг-форма В Сполуки 1 характеризується всіма наступними піками на дифрактограмі РПД за шкалою 2 тета, вибраними з 5,26, 9,91, 10,72, 20,55, 20,69, 21,18, 22,09, 23,24, 24,56 і 25,80.

У ще одному варіанті здійснення НВг-форма В Сполуки 1 характеризується всіма наступними піками на дифрактограмі РПД за шкалою 2 тета, вибраними з 5,26, 8,29, 9,75, 9,91, 10,56, 10,72, 12,25, 12,50, 12,75, 13,31, 13,54, 14,11, 14,72, 14,89, 15,87, 16,29, 16,50, 17,36, 17,78, 18,09, 18,44, 18,75, 19,12, 19,24, 19,56, 19,92, 20,40, 20,55, 20,69, 21,18, 22,09, 22,64, 23,24, 24,56, 25,80, 26,52, 27,23, 27,43, 28,13, 28,46, 28,76, 29,08, 29,66 і 30,07.

В одному з варіантів здійснення цього аспекту кристалічна форма характеризується як форма А лактату Сполуки 1.

В ще одному варіанті здійснення форма А лактату Сполуки 1 характеризується дифрактограмою РПД, по суті ідентичною представлений на Фігурі 21.

В одному з варіантів здійснення цього аспекту кристалічна форма характеризується як форма А малату Сполуки 1.

В ще одному варіанті здійснення форма А малату Сполуки 1 характеризується дифрактограмою РПД, по суті ідентичною представлений на Фігурі 22.

В одному з варіантів здійснення цього аспекту кристалічна форма являє собою форму А малеату Сполуки 1.

В одному з варіантів здійснення форма А малеату Сполуки 1 характеризується одним або більше піками на дифрактограмі РПД за шкалою 2 тета, де один або більше піків вибрані з 7,58, 8,34, 10,92, 12,38, 12,87, 14,17, 15,13, 15,78, 16,43, 16,91, 17,51, 18,09, 18,71, 20,30, 21,60, 21,99, 22,30, 22,49, 23,32, 23,56, 23,92, 24,79, 26,04, 26,41, 26,92, 27,62, 28,18, 28,54 і 29,01.

В одному з варіантів здійснення форма А малеату Сполуки 1 характеризується одним або більше піками в дифрактограмі РПД за шкалою 2 тета, де один або більше піків вибрані з 10,92, 15,13, 15,78, 16,43, 18,09, 18,71, 20,30, 21,99, 22,30, 22,49, 23,32, 23,56, 24,79, 26,41, 26,92 і 29,01.

У ще одному варіанті здійснення форма А малеату Сполуки 1 характеризується всіма

наступними піками на дифрактограмі РПД за шкалою 2 тета, вибраними з 10,92, 15,13, 15,78, 16,43, 18,09, 18,71, 20,30, 21,99, 22,30, 22,49, 23,32, 23,56, 24,79, 26,41, 26,92 і 29,01.

У ще одному варіанті здійснення форма А малеату Сполуки 1 характеризується всіма наступними піками на дифрактограмі РПД за шкалою 2 тета, вибраними з 7,58, 8,34, 10,92, 12,38, 12,87, 14,17, 15,13, 15,78, 16,43, 16,91, 17,51, 18,09, 18,71, 20,30, 21,60, 21,99, 22,30, 22,49, 23,32, 23,56, 23,92, 24,79, 26,04, 26,41, 26,92, 27,62, 28,18, 28,54 і 29,01.

В іншому варіанті здійснення форма А малеату Сполуки 1 характеризується ендотермою при температурі близько 117 °С на термограмі ДСК.

В іншому варіанті здійснення форма А малеату Сполуки 1 характеризується втратою маси близько 3,1 % у температурному діапазоні 42-146 °С на термограмі ТГА.

В іншому варіанті здійснення форма А малеату Сполуки 1 характеризується збільшенням близько 2,5 % мас., як визначено ДСП, при перенесенні з середовища з відносною вологістю 5 % в середовище з відносною вологістю 95 %.

В одному з варіантів здійснення цього аспекту кристалічна форма характеризується як форма В малеату Сполуки 1.

В ще одному варіанті здійснення форма В малеату Сполуки 1 характеризується дифрактограмою РПД, по суті ідентичною представленою на Фігурі 28.

В одному з варіантів здійснення цього аспекту кристалічна форма характеризується як форма А мезилату Сполуки 1.

В одному з варіантів здійснення форма А мезилату Сполуки 1 характеризується одним або більше піками на дифрактограмі РПД за шкалою 2 тета, де один або більше піків вибрані з 5,06, 6,65, 7,66, 8,35, 10,16, 10,72, 11,98, 12,62, 13,32, 14,41, 14,79, 15,42, 15,72, 15,89, 16,23, 16,77, 17,20, 17,59, 18,08, 18,40, 18,81, 19,33, 19,53, 19,71, 20,14, 20,38, 20,73, 21,05, 21,56, 21,83, 22,16, 23,14, 24,06, 24,54, 24,77, 25,75, 26,82, 27,71, 27,94, 28,71, 29,27 і 29,85.

В іншому варіанті здійснення форма А мезилату Сполуки 1 характеризується одним або більше піками в дифрактограмі РПД за шкалою 2 тета, де один або більше піків вибрані з 5,06, 7,66, 14,79, 15,42, 16,23, 17,20, 17,59, 18,40, 19,33, 19,53, 20,38, 20,73, 21,83, 22,16, 23,14, 24,06 і 24,77.

У ще одному варіанті здійснення форма А мезилату Сполуки 1 характеризується всіма наступними піками на дифрактограмі РПД за шкалою 2 тета, вибраними з 5,06, 7,66, 14,79, 15,42, 16,23, 17,20, 17,59, 18,40, 19,33, 19,53, 20,38, 20,73, 21,83, 22,16, 23,14, 24,06 і 24,77.

У ще одному варіанті здійснення форма А мезилату Сполуки 1 характеризується всіма наступними піками на дифрактограмі РПД за шкалою 2 тета, вибраними з 5,06, 6,65, 7,66, 8,35, 10,16, 10,72, 11,98, 12,62, 13,32, 14,41, 14,79, 15,42, 15,72, 15,89, 16,23, 16,77, 17,20, 17,59, 18,08, 18,40, 18,81, 19,33, 19,53, 19,71, 20,14, 20,38, 20,73, 21,05, 21,56, 21,83, 22,16, 23,14, 24,06, 24,54, 24,77, 25,75, 26,82, 27,71, 27,94, 28,71, 29,27 і 29,85.

В одному з варіантів здійснення цього аспекту кристалічна форма характеризується як форма В мезилату Сполуки 1.

В одному з варіантів здійснення форма В мезилату Сполуки 1 характеризується одним або більше піками на дифрактограмі РПД за шкалою 2 тета, де один або більше піків вибрані з 5,14, 6,62, 7,72, 7,89, 10,33, 10,73, 12,74, 13,31, 13,88, 14,23, 14,61, 15,21, 15,52, 15,87, 16,17, 17,18, 17,41, 17,88, 18,15, 18,46, 18,73, 19,13, 19,54, 20,15, 20,53, 20,75, 20,98, 21,27, 21,60, 22,03, 22,28, 23,07, 23,32, 24,16, 24,42, 24,87, 25,13, 25,64, 26,24, 26,95, 27,17, 27,49, 27,77, 28,42 і 29,54.

В іншому варіанті здійснення форма В малеату Сполуки 1 характеризується одним або більше піками в дифрактограмі РПД за шкалою 2 тета, де один або більше піків вибрані з 14,61, 15,21, 16,17, 17,18, 17,41, 18,46, 19,13, 19,54, 20,15, 20,53, 20,75, 20,98, 21,27, 21,60, 22,03, 23,32, 24,16, 24,42, 24,87 і 25,13.

У ще одному варіанті здійснення форма В мезилату Сполуки 1 характеризується всіма наступними піками на дифрактограмі РПД за шкалою 2 тета, вибраними з 14,61, 15,21, 16,17, 17,18, 17,41, 18,46, 19,13, 19,54, 20,15, 20,53, 20,75, 20,98, 21,27, 21,60, 22,03, 23,32, 24,16, 24,42, 24,87 і 25,13.

У ще одному варіанті здійснення форма В мезилату Сполуки 1 характеризується всіма наступними піками на дифрактограмі РПД за шкалою 2 тета, вибраними з 5,14, 6,62, 7,72, 7,89, 10,33, 10,73, 12,74, 13,31, 13,88, 14,23, 14,61, 15,21, 15,52, 15,87, 16,17, 17,18, 17,41, 17,88, 18,15, 18,46, 18,73, 19,13, 19,54, 20,15, 20,53, 20,75, 20,98, 21,27, 21,60, 22,03, 22,28, 23,07, 23,32, 24,16, 24,42, 24,87, 25,13, 25,64, 26,24, 26,95, 27,17, 27,49, 27,77, 28,42 і 29,54.

В одному з варіантів здійснення цього аспекту кристалічна форма характеризується як форма С мезилату Сполуки 1.

В одному з варіантів здійснення форма С мезилату Сполуки 1 характеризується одним або

більше піками на дифрактограмі РПД за шкалою 2 тета, де один або більше піків вибрані з 7,55, 9,53, 10,25, 11,04, 11,49, 11,65, 12,24, 12,51, 13,88, 14,44, 15,36, 15,66, 16,29, 16,58, 17,16, 17,54, 19,04, 19,20, 19,79, 20,54, 21,12, 21,24, 21,62, 22,22, 23,15, 23,57, 23,99, 24,61, 24,77, 25,22, 25,61, 25,99, 26,60, 26,89, 27,29, 27,91, 29,03 і 29,29.

5 В іншому варіанті здійснення форма С мезилату Сполуки 1 характеризується одним або більше піками в дифрактограмі РПД за шкалою 2 тета, де один або більше піків вибрані з 7,55, 9,53, 11,49, 12,51, 14,44, 19,04, 20,54, 21,12, 21,24 і 23,15.

У ще одному варіанті здійснення форма С мезилату Сполуки 1 характеризується всіма наступними піками на дифрактограмі РПД за шкалою 2 тета, вибраними з 7,55, 9,53, 11,49, 102 12,51, 14,44, 19,04, 20,54, 21,12, 21,24 і 23,15.

У ще одному варіанті здійснення форма С мезилату Сполуки 1 характеризується всіма наступними піками на дифрактограмі РПД за шкалою 2 тета, вибраними з 7,55, 9,53, 10,25, 11,04, 11,49, 11,65, 12,24, 12,51, 13,88, 14,44, 15,36, 15,66, 16,29, 16,58, 17,16, 17,54, 19,04, 19,20, 19,79, 20,54, 21,12, 21,24, 21,62, 22,22, 23,15, 23,57, 23,99, 24,61, 24,77, 25,22, 25,61, 15 25,99, 26,60, 26,89, 27,29, 27,91, 29,03 і 29,29.

В іншому варіанті здійснення форма С мезилату Сполуки 1 характеризується першою ендотермою при температурі від близько 96-98 °С і другою ендотермою при температурі близько 198-203 °С на термограмі ДСК. В іншому варіанті здійснення форма С мезилату Сполуки 1 характеризується першою ендотермою з піком при температурі близько 69 °С, 20 причому перша ендотерма має нижню межу температури близько 36 і верхню межу температури близько 96 °С, і другою ендотермою з піком при температурі близько 208 °С, причому друга ендотерма має нижню межу температури близько 169 і верхню межу температури близько 219 °С.

В іншому варіанті здійснення форма С мезилату Сполуки 1 характеризується втратою маси 25 від 0,5 до 3,0 % мас. в температурному діапазоні 36-130 °С на термограмі ТГА.

В іншому варіанті здійснення форма С мезилату Сполуки 1 характеризується збільшенням на близько 5,1 % мас., як визначено ДСП, при перенесенні з середовища з відносною вологістю 5 % в середовище з відносною вологістю 95 %.

В одному з варіантів здійснення цього аспекту кристалічна форма характеризується як 30 форма А оксалату Сполуки 1.

В одному з варіантів здійснення форма А оксалату Сполуки 1 характеризується одним або більше піками на дифрактограмі РПД за шкалою 2 тета, де один або більше піків вибрані з 4,90, 5,25, 6,20, 8,05, 9,87, 10,54, 12,29, 14,79, 15,35, 15,84, 16,49, 16,89, 17,55, 18,27, 18,67, 19,12, 19,40, 19,81, 20,26, 20,50, 21,06, 21,74, 22,17, 22,93, 23,26, 23,50, 23,81, 24,66, 25,06, 25,95, 35 26,90, 27,82 і 28,24.

В іншому варіанті здійснення форма А оксалату Сполуки 1 характеризується одним або більше піками в дифрактограмі РПД за шкалою 2 тета, де один або більше піків вибрані з 4,90, 5,25, 9,87, 10,54, 12,29, 15,35, 18,67, 19,40, 19,81, 20,26, 22,93 і 24,66.

В іншому варіанті здійснення форма А оксалату Сполуки 1 характеризується всіма наступними піками на дифрактограмі РПД за шкалою 2 тета, вибраними з 4,90, 5,25, 9,87, 10,54, 40 12,29, 15,35, 18,67, 19,40, 19,81, 20,26, 22,93 і 24,66.

У ще одному варіанті здійснення форма А оксалату Сполуки 1 характеризується всіма наступними піками на дифрактограмі РПД за шкалою 2 тета, вибраними з 4,90, 5,25, 6,20, 8,05, 9,87, 10,54, 12,29, 14,79, 15,35, 15,84, 16,49, 16,89, 17,55, 18,27, 18,67, 19,12, 19,40, 19,81, 20,26, 45 20,50, 21,06, 21,74, 22,17, 22,93, 23,26, 23,50, 23,81, 24,66, 25,06, 25,95, 26,90, 27,82 і 28,24.

В одному з варіантів здійснення цього аспекту кристалічна форма характеризується як форма В оксалату Сполуки 1.

В одному з варіантів здійснення форма В оксалату Сполуки 1 характеризується одним або більше піками на дифрактограмі РПД за шкалою 2 тета, де один або більше піків вибрані з 4,20, 50 7,59, 8,02, 8,42, 10,53, 12,36, 12,66, 13,09, 13,35, 13,88, 14,15, 14,46, 15,06, 15,23, 17,42, 17,75, 18,28, 19,07, 19,52, 20,33, 21,18, 21,43, 21,74, 22,08, 22,59, 23,53, 24,21, 24,52, 24,71, 25,24, 25,85, 26,24, 26,55, 26,90, 27,43, 28,56, 29,30 і 29,51.

В іншому варіанті здійснення форма В оксалату Сполуки 1 характеризується одним або більше піками в дифрактограмі РПД за шкалою 2 тета, де один або більше піків вибрані з 4,20, 55 7,59, 10,53, 15,06, 15,23, 19,52, 21,18, 21,43, 22,59, 24,21 і 25,85.

У ще одному варіанті здійснення форма В оксалату Сполуки 1 характеризується всіма наступними піками на дифрактограмі РПД за шкалою 2 тета, вибраними з 4,20, 7,59, 10,53, 15,06, 15,23, 19,52, 21,18, 21,43, 22,59, 24,21 і 25,85.

У ще одному варіанті здійснення форма В оксалату Сполуки 1 характеризується всіма наступними піками на дифрактограмі РПД за шкалою 2 тета, вибраними з 4,20, 7,59, 8,02, 8,42, 60

10,53, 12,36, 12,66, 13,09, 13,35, 13,88, 14,15, 14,46, 15,06, 15,23, 17,42, 17,75, 18,28, 19,07, 19,52, 20,33, 21,18, 21,43, 21,74, 22,08, 22,59, 23,53, 24,21, 24,52, 24,71, 25,24, 25,85, 26,24, 26,55, 26,90, 27,43, 28,56, 29,30 і 29,51.

В одному з варіантів здійснення цього аспекту кристалічна форма характеризується як форма С оксалату Сполуки 1.

В одному з варіантів здійснення форма С оксалату Сполуки 1 характеризується одним або більше піками на дифрактограмі РПД за шкалою 2 тета, де один або більше піків вибрані з 4,13, 7,70, 10,29, 10,59, 13,09, 13,70, 14,13, 15,33, 15,87, 16,57, 17,19, 17,50, 17,83, 18,15, 18,61, 19,24, 19,42, 20,11, 20,34, 20,64, 21,07, 21,47, 21,59, 21,91, 22,56, 22,92, 23,37, 23,87, 24,35, 25,35, 25,91, 26,47, 26,68, 27,74, 28,47 і 29,14.

В іншому варіанті здійснення форма С оксалату Сполуки 1 характеризується одним або більше піками в дифрактограмі РПД за шкалою 2 тета, де один або більше піків вибрані з 7,70, 10,29, 10,59, 13,09, 13,70, 15,33, 17,83, 18,15, 20,11, 21,07, 21,91 і 22,56.

У ще одному варіанті здійснення форма С оксалату Сполуки 1 характеризується всіма наступними піками на дифрактограмі РПД за шкалою 2 тета, вибраними з 7,70, 10,29, 10,59, 13,09, 13,70, 15,33, 17,83, 18,15, 20,11, 21,07, 21,91 і 22,56.

У ще одному варіанті здійснення форма С оксалату Сполуки 1 характеризується всіма наступними піками на дифрактограмі РПД за шкалою 2 тета, вибраними з 4,13, 7,70, 10,29, 10,59, 13,09, 13,70, 14,13, 15,33, 15,87, 16,57, 17,19, 17,50, 17,83, 18,15, 18,61, 19,24, 19,42, 20,11, 20,34, 20,64, 21,07, 21,47, 21,59, 21,91, 22,56, 22,92, 23,37, 23,87, 24,35, 25,35, 25,91, 26,47, 26,68, 27,74, 28,47 і 29,14.

В одному з варіантів здійснення цього аспекту кристалічна форма характеризується як форма А пропіонату Сполуки 1.

В одному з варіантів здійснення форма А пропіонату Сполуки 1 характеризується дифрактограмою РПД, по суті ідентичною представленою на Фігурі 38.

В одному з варіантів здійснення цього аспекту кристалічна форма характеризується як форма А сукцинату Сполуки 1.

У ще одному варіанті здійснення форма А сукцинату Сполуки 1 характеризується дифрактограмою РПД, по суті ідентичною представленою на Фігурі 39.

В одному з варіантів здійснення цього аспекту кристалічна форма характеризується як форма А сульфату Сполуки 1.

В одному з варіантів здійснення форма А сульфату Сполуки 1 характеризується одним або більше піками на дифрактограмі РПД за шкалою 2 тета, де один або більше піків вибрані з 4,74, 5,85, 9,47, 10,04, 11,74, 11,95, 13,77, 14,99, 15,42, 15,71, 16,48, 17,36, 17,66, 17,92, 18,59, 18,95, 19,36, 19,74, 20,22, 20,77, 21,38, 21,86, 22,74, 23,30, 23,70, 24,33, 25,07, 25,32, 25,67, 26,23 і 27,00.

В іншому варіанті здійснення форма А сульфату Сполуки 1 характеризується одним або більше піками в дифрактограмі РПД за шкалою 2 тета, де один або більше піків вибрані з 4,74, 5,85, 9,47, 10,04, 11,74, 11,95, 16,48, 20,22 і 22,74.

У ще одному варіанті здійснення форма А сульфату Сполуки 1 характеризується всіма наступними піками на дифрактограмі РПД за шкалою 2 тета, вибраними з 4,74, 5,85, 9,47, 10,04, 11,74, 11,95, 16,48, 20,22 і 22,74.

У ще одному варіанті здійснення форма А сульфату Сполуки 1 характеризується всіма наступними піками на дифрактограмі РПД за шкалою 2 тета, вибраними з 4,74, 5,85, 9,47, 10,04, 11,74, 11,95, 13,77, 14,99, 15,42, 15,71, 16,48, 17,36, 17,66, 17,92, 18,59, 18,95, 19,36, 19,74, 20,22, 20,77, 21,38, 21,86, 22,74, 23,30, 23,70, 24,33, 25,07, 25,32, 25,67, 26,23 і 27,00.

В одному з варіантів здійснення цього аспекту кристалічна форма характеризується як форма В сульфату Сполуки 1.

В одному з варіантів здійснення форма В сульфату Сполуки 1 характеризується одним або більше піками в дифрактограмі РПД за шкалою 2 тета, де один або більше піків вибрані з 4,27, 8,57, 9,32, 10,95, 11,29, 12,07, 12,87, 13,25, 13,82, 14,13, 14,67, 16,94, 17,21, 17,64, 19,99, 20,26, 21,03, 21,44, 22,00, 22,71, 23,85, 25,20 і 26,02.

В іншому варіанті здійснення форма В сульфату Сполуки 1 характеризується одним або більше піками в дифрактограмі РПД за шкалою 2 тета, де один або більше піків вибрані з 4,27, 8,57, 9,32, 16,94, 19,99, 21,03, 21,44, 22,00 і 26,02.

У ще одному варіанті здійснення форма В сульфату Сполуки 1 характеризується всіма наступними піками на дифрактограмі РПД за шкалою 2 тета, вибраними з 4,27, 8,57, 9,32, 16,94, 19,99, 21,03, 21,44, 22,00 і 26,02.

У іншому варіанті здійснення форма В сульфату Сполуки 1 характеризується всіма наступними піками на дифрактограмі РПД за шкалою 2 тета, вибраними з 4,27, 8,57, 9,32, 10,95,

11,29, 12,07, 12,87, 13,25, 13,82, 14,13, 14,67, 16,94, 17,21, 17,64, 19,99, 20,26, 21,03, 21,44, 22,00, 22,71, 23,85, 25,20 і 26,02.

В одному з варіантів здійснення цього аспекту кристалічна форма характеризується як форма С сульфату Сполуки 1.

5 В одному з варіантів здійснення форма С сульфату Сполуки 1 характеризується одним або більше піками на дифрактограмі РПД за шкалою 2 тета, де один або більше піків вибрані з 3,19, 5,35, 9,04, 9,62, 10,73, 11,31, 11,60, 12,27, 12,67, 13,76, 14,31, 14,65, 15,21, 15,63, 16,11, 16,33, 16,63, 17,11, 18,32, 18,75, 18,99, 19,36, 19,47, 20,16, 20,55, 21,01, 21,52, 21,62, 21,89, 22,19, 22,53, 23,19, 23,79, 24,23, 24,81, 25,07, 25,41, 26,06, 26,73, 27,58, 28,16, 28,63, 28,90, 29,22, 29,47 і 29,73.

10 В іншому варіанті здійснення форма С сульфату Сполуки 1 характеризується одним або більше піками в дифрактограмі РПД за шкалою 2 тета, де один або більше піків вибрані з 3,19, 5,35, 9,62, 12,27, 16,33, 17,11, 18,75, 18,99, 19,36, 19,47, 20,55, 21,01, 21,52, 21,62, 21,89, 22,19, 23,79, 25,07 і 26,06.

15 У ще одному варіанті здійснення форма С сульфату Сполуки 1 характеризується всіма наступними піками на дифрактограмі РПД за шкалою 2 тета, вибраними з 3,19, 5,35, 9,62, 12,27, 16,33, 17,11, 18,75, 18,99, 19,36, 19,47, 20,55, 21,01, 21,52, 21,62, 21,89, 22,19, 23,79, 25,07 і 26,06.

20 У ще одному варіанті здійснення форма С сульфату Сполуки 1 характеризується всіма наступними піками на дифрактограмі РПД за шкалою 2 тета, вибраними з 3,19, 5,35, 9,04, 9,62, 10,73, 11,31, 11,60, 12,27, 12,67, 13,76, 14,31, 14,65, 15,21, 15,63, 16,11, 16,33, 16,63, 17,11, 18,32, 18,75, 18,99, 19,36, 19,47, 20,16, 20,55, 21,01, 21,52, 21,62, 21,89, 22,19, 22,53, 23,19, 23,79, 24,23, 24,81, 25,07, 25,41, 26,06, 26,73, 27,58, 28,16, 28,63, 28,90, 29,22, 29,47 і 29,73.

25 В одному з варіантів здійснення цього аспекту кристалічна форма характеризується як форма А тартрату Сполуки 1.

В ще одному варіанті здійснення форма А тартрату Сполуки 1 характеризується дифрактограмою РПД, по суті ідентичною представленою на Фігурі 43.

В одному з варіантів здійснення цього аспекту кристалічна форма характеризується як форма В гемітартрату Сполуки 1.

30 В одному з варіантів здійснення форма В гемітартрату Сполуки 1 характеризується одним або більше піками на дифрактограмі РПД за шкалою 2 тета, де один або більше піків вибрані з 5,17, 5,66, 7,22, 9,27, 10,10, 10,40, 11,37, 11,55, 12,77, 13,94, 14,51, 15,60, 16,06, 16,48, 17,09, 17,69, 17,90, 18,27, 18,94, 19,15, 19,59, 19,81, 20,06, 20,32, 21,23, 21,83, 22,34, 22,84, 23,53, 24,26, 24,70, 25,26, 25,80, 26,78, 27,29, 27,90, 29,04 і 29,45.

35 В іншому варіанті здійснення форма В гемітартрату Сполуки 1 характеризується одним або більше піками в дифрактограмі РПД за шкалою 2 тета, де один або більше піків вибрані з 5,17, 5,66, 10,10, 10,40, 11,37, 11,55, 14,51, 17,09, 21,23, 21,83, 23,53, 24,26, 25,26 і 26,78.

40 У ще одному варіанті здійснення форма В гемітартрату Сполуки 1 характеризується всіма наступними піками на дифрактограмі РПД за шкалою 2 тета, вибраними з 5,17, 5,66, 10,10, 10,40, 11,37, 11,55, 14,51, 17,09, 21,23, 21,83, 23,53, 24,26, 25,26 і 26,78.

45 У ще одному варіанті здійснення форма В гемітартрату Сполуки 1 характеризується всіма наступними піками на дифрактограмі РПД за шкалою 2 тета, вибраними з 5,17, 5,66, 7,22, 9,27, 10,10, 10,40, 11,37, 11,55, 12,77, 13,94, 14,51, 15,60, 16,06, 16,48, 17,09, 17,69, 17,90, 18,27, 18,94, 19,15, 19,59, 19,81, 20,06, 20,32, 21,23, 21,83, 22,34, 22,84, 23,53, 24,26, 24,70, 25,26, 25,80, 26,78, 27,29, 27,90, 29,04 і 29,45.

В іншому варіанті здійснення форма В гемітартрату Сполуки 1 характеризується першою ендотермою при температурі близько 111 °C і другою ендотермою при температурі близько 148 °C на термограмі ДСК.

50 В іншому варіанті здійснення форма В гемітартрату Сполуки 1 характеризується втратою маси близько 7,4 % мас. у температурному діапазоні 39-157 °C на термограмі ТГА.

В одному з варіантів здійснення цього аспекту кристалічна форма характеризується як форма С тартрату Сполуки 1.

У ще одному варіанті здійснення форма С тартрату Сполуки 1 характеризується дифрактограмою РПД, по суті ідентичною представленою на Фігурі 69.

55 В одному з варіантів здійснення цього аспекту кристалічна форма характеризується як форма А тозилату Сполуки 1.

60 В одному з варіантів здійснення форма А тозилату Сполуки 1 характеризується одним або більше піками на дифрактограмі РПД за шкалою 2 тета, де один або більше піків вибрані з 5,81, 7,05, 8,52, 9,74, 10,40, 10,99, 11,26, 11,66, 12,58, 12,81, 14,28, 14,62, 15,30, 15,80, 16,03, 16,34, 17,12, 17,55, 18,03, 18,94, 19,26, 19,67, 20,31, 20,65, 21,02, 21,43, 22,11, 22,44, 22,66, 22,94,

23,07, 23,54, 23,79, 24,55, 24,88, 25,42, 25,83, 26,10, 26,53, 27,70, 28,11, 28,62, 29,18, 29,40, 29,66 і 29,83.

В іншому варіанті здійснення форма А тозилату Сполуки 1 характеризується одним або більше піками в дифрактограмі РПД за шкалою 2 тета, де один або більше піків вибрані з 8,52, 9,74, 14,28, 16,03, 17,55, 18,94, 19,26, 20,31, 21,02, 21,43, 22,11, 22,44, 22,66, 23,07, 24,55 і 27,70.

У ще одному варіанті здійснення форма А тозилату Сполуки 1 характеризується всіма наступними піками на дифрактограмі РПД за шкалою 2 тета, вибраними з 8,52, 9,74, 14,28, 16,03, 17,55, 18,94, 19,26, 20,31, 21,02, 21,43, 22,11, 22,44, 22,66, 23,07, 24,55 і 27,70.

У ще одному варіанті здійснення форма А тозилату Сполуки 1 характеризується всіма наступними піками на дифрактограмі РПД за шкалою 2 тета, вибраними з 5,81, 7,05, 8,52, 9,74, 10,40, 10,99, 11,26, 11,66, 12,58, 12,81, 14,28, 14,62, 15,30, 15,80, 16,03, 16,34, 17,12, 17,55, 18,03, 18,94, 19,26, 19,67, 20,31, 20,65, 21,02, 21,43, 22,11, 22,44, 22,66, 22,94, 23,07, 23,54, 23,79, 24,55, 24,88, 25,42, 25,83, 26,10, 26,53, 27,70, 28,11, 28,62, 29,18, 29,40, 29,66 і 29,83.

В іншому варіанті здійснення форма А тозилату Сполуки 1 характеризується ендотермою при температурі близько 214 °С на термограмі ДСК. В іншому варіанті здійснення форма А тозилату Сполуки 1 характеризується ендотермою з початковою температурою при близько 214 °С на термограмі ДСК.

В іншому варіанті здійснення форма А тозилату Сполуки 1 характеризується втратою маси близько 0,9 % мас. у температурному діапазоні 72-231 °С на термограмі ТГА.

В іншому варіанті здійснення форма А тозилату Сполуки 1 характеризується збільшенням на близько 0,9 % мас., як визначено ДСП, при перенесенні з середовища з відносною вологістю 5 % в середовище з відносною вологістю 95 %.

В одному з варіантів здійснення цього аспекту кристалічна форма характеризується як форма В тозилату Сполуки 1.

В одному з варіантів здійснення форма В тозилату Сполуки 1 характеризується одним або більше піками на дифрактограмі РПД за шкалою 2 тета, де один або більше піків вибрані з 4,61, 8,69, 9,25, 10,68, 12,44, 12,69, 13,76, 14,42, 14,81, 15,47, 16,08, 16,57, 17,45, 17,76, 18,44, 18,83, 19,01, 19,35, 20,42, 20,84, 21,15, 21,69, 22,09, 22,86, 23,12, 24,08, 24,53, 24,86, 25,22, 25,91, 26,33, 26,82, 27,63, 28,61, 29,11 і 29,77.

В іншому варіанті здійснення форма В тозилату Сполуки 1 характеризується одним або більше піками в дифрактограмі РПД за шкалою 2 тета, де один або більше піків вибрані з 4,61, 9,25, 12,44, 15,47, 17,76, 19,01, 19,35, 25,91, 26,33 і 27,63.

У ще одному варіанті здійснення форма В тозилату Сполуки 1 характеризується всіма наступними піками на дифрактограмі РПД за шкалою 2 тета, вибраними з 4,61, 9,25, 12,44, 15,47, 17,76, 19,01, 19,35, 25,91, 26,33 і 27,63.

У ще одному варіанті здійснення форма В тозилату Сполуки 1 характеризується всіма наступними піками на дифрактограмі РПД за шкалою 2 тета, вибраними з 4,61, 8,69, 9,25, 10,68, 12,44, 12,69, 13,76, 14,42, 14,81, 15,47, 16,08, 16,57, 17,45, 17,76, 18,44, 18,83, 19,01, 19,35, 20,42, 20,84, 21,15, 21,69, 22,09, 22,86, 23,12, 24,08, 24,53, 24,86, 25,22, 25,91, 26,33, 26,82, 27,63, 28,61, 29,11 і 29,77.

В іншому варіанті здійснення форма В тозилату Сполуки 1 характеризується ендотермою при температурі ~183 °С на термограмі ДСК. В іншому варіанті здійснення форма В тозилату Сполуки 1 характеризується ендотермою з початковою температурою при ~183 °С на термограмі ДСК. В іншому варіанті здійснення форма В тозилату Сполуки 1 характеризується ендотермою при температурі ~191 °С на термограмі ДСК.

В іншому варіанті здійснення форма В тозилату Сполуки 1 характеризується втратою маси близько 0,7 % мас. у температурному діапазоні 39-214 °С на термограмі ТГА.

В іншому варіанті здійснення форма В тозилату Сполуки 1 характеризується збільшенням на близько 0,9 % мас., як визначено ДСП, при перенесенні з середовища з відносною вологістю 5 % в середовище з відносною вологістю 95 %.

В одному з аспектів цей винахід включає фармацевтичну композицію, що містить кристалічну форму солі, описану в цьому документі, та фармацевтично прийнятний наповнювач.

В іншому аспекті винахід включає спосіб лікування захворювання, розладу або синдрому, опосередкованого щонайменше частково, модуляцією активності протеїнкінази *in vivo*, що включає введення суб'єкту, який потребує цього, кристалічної форми солі, або фармацевтичної композиції, описаної в цьому документі.

В одному з варіантів здійснення цього аспекту захворювання, розлад або синдром, опосередковані щонайменше частково, модуляцією активності протеїнкінази *in vivo*, являє

собою рак.

В іншому аспекті винахід включає спосіб інгібування протеїнкінази, при цьому спосіб включає контактування протеїнкінази з кристалічною сольовою формою або фармацевтичною композицією, описаними в цьому документі.

5 В одному з варіантів здійснення цього аспекту протеїнкіназа являє собою Axl, Mer, c-Met, KDR або їх комбінацію.

Кристалічні форми за винаходом

Форма А безилату Сполуки 1

10 Форма А безилату Сполуки 1 являє собою сіль Сполуки 1 і бензенсульфонової кислоти у співвідношенні 1:1 і, крім того, включає один молярний еквівалент ацетону в кристалічній ґратці.

Дифрактограма РГД форми А безилату Сполуки 1 представлена на Фігурі 1, а перелік піків цієї дифрактограми наведений в Таблиці 1 нижче.

Таблиця 1

Піки РГД форми А безилату Сполуки 1

2 θ (°)	d-відстань (Å)	Інтенсивність (%)
3,78±0,20	23,386±1,238	78
7,56±0,20	11,677±0,308	28
10,08±0,20	8,766±0,173	12
10,42±0,20	8,480±0,162	49
11,70±0,20	7,561±0,129	8
11,78±0,20	7,506±0,127	6
12,00±0,20	7,369±0,122	10
12,71±0,20	6,958±0,109	11
13,20±0,20	6,702±0,101	7
13,92±0,20	6,358±0,091	8
14,06±0,20	6,294±0,089	8
14,44±0,20	6,128±0,084	3
14,93±0,20	5,928±0,079	3
15,18±0,20	5,833±0,076	6
15,96±0,20	5,547±0,069	13
16,21±0,20	5,465±0,067	4
16,40±0,20	5,401±0,065	15
16,73±0,20	5,295±0,063	21
16,86±0,20	5,254±0,062	14
17,38±0,20	5,099±0,058	7
18,32±0,20	4,840±0,052	2
19,07±0,20	4,650±0,048	9
20,07±0,20	4,420±0,044	10
20,26±0,20	4,380±0,043	10
20,51±0,20	4,327±0,042	100
20,94±0,20	4,238±0,040	66
21,45±0,20	4,139±0,038	14
21,60±0,20	4,112±0,038	27
22,30±0,20	3,984±0,035	4
22,90±0,20	3,880±0,033	8
23,05±0,20	3,856±0,033	12
23,28±0,20	3,818±0,032	7
23,71±0,20	3,750±0,031	4
24,28±0,20	3,662±0,030	6
24,97±0,20	3,564±0,028	9
25,30±0,20	3,518±0,027	48
25,69±0,20	3,464±0,027	18
26,33±0,20	3,382±0,025	6
26,71±0,20	3,335±0,025	20
27,29±0,20	3,265±0,023	3

27,65±0,20	3,224±0,023	3
28,07±0,20	3,176±0,022	7
29,22±0,20	3,054±0,020	4
29,50±0,20	3,025±0,020	5

Дифрактограма РПД форми А безилату Сполуки 1 була успішно проіндексована, припускаючи, що матеріал складається в основному або виключно з монокристалічної фази.

5 Дані елементарної комірки для форми А безилату Сполуки 1

Тип Браве	Триклинна
a [Å]	8,913
b [Å]	9,121
c [Å]	23,727
α [град.]	93,17
β [град.]	98,70
γ [град.]	105,12
Об'єм [Å ³ /комірка]	1831,6
Хіральний вміст?	Не вказано
Символ згасання	P-
Просторова(-і) група(-и)	P1(1) ₃ P $\bar{1}$ (2)

Термограми ДСК і ТГА форми А безилату Сполуки 1 представлені на Фіг. 2 і 3, відповідно. Втрати маси ~ 7,9 % у температурному діапазоні 39–177 °С, визначена ТГА, відповідає 1 молярному еквіваленту ацетону. Термограма ДСК демонструє дві широкі ендотерми при ~ 144 °С та ~ 170 °С.

Форма В безилату Сполуки 1

Форма В безилату Сполуки 1 являє собою продукт, отриманий після десольватації форми А безилату Сполуки 1. Він був виявлений як суміш із формою А безилату.

15 Дифрактограма РПД форми В безилату Сполуки 1 представлена на Фігурі 4

Форма А бензоату Сполуки 1

Форма А бензоату Сполуки 1 являє собою сіль, утворену додаванням бензойної кислоти до Сполуки 1 у співвідношенні 1:1 у гарячому метанолі.

Дифрактограма РПД форми А бензоату Сполуки 1 представлена на Фігурі 5.

20 Форма А камзилату Сполуки 1

Форма А камзилату Сполуки 1 являє собою сіль Сполуки 1 і камфорсульфонової кислоти у співвідношенні 1:1 і, крім того, включає один молярний еквівалент ацетону в кристалічній ґратці.

Дифрактограма РПД форми А камзилату Сполуки 1 представлена на Фіг. 6, а перелік піків цієї дифрактограми наведений в Таблиці 2 нижче.

Таблиця 2

Піки РПД форми А камзилату Сполуки 1

2θ (°)	d-відстань (Å)	Інтенсивність (%)
5,55±0,20	15,916±0,573	100
7,90±0,20	11,179±0,282	3
8,25±0,20	10,704±0,259	4
8,38±0,20	10,545±0,251	7
9,55±0,20	9,250±0,193	4
9,87±0,20	8,951±0,181	18
10,26±0,20	8,617±0,168	25
11,12±0,20	7,951±0,143	9
11,34±0,20	7,800±0,137	14
12,50±0,20	7,075±0,113	7
12,94±0,20	6,837±0,105	6
13,40±0,20	6,601±0,098	10
13,65±0,20	6,480±0,094	5

14,79±0,20	5,986±0,081	6
15,83±0,20	5,593±0,070	10
16,16±0,20	5,480±0,067	25
16,41±0,20	5,397±0,065	11
16,54±0,20	5,354±0,064	9
16,82±0,20	5,266±0,062	38
17,10±0,20	5,180±0,060	8
17,69±0,20	5,010±0,056	13
18,02±0,20	4,918±0,054	15
18,22±0,20	4,866±0,053	8
18,47±0,20	4,799±0,052	7
18,91±0,20	4,689±0,049	11
19,10±0,20	4,643±0,048	10
19,47±0,20	4,556±0,046	6
20,04±0,20	4,427±0,044	4
20,87±0,20	4,254±0,040	33
21,05±0,20	4,218±0,040	18
22,16±0,20	4,008±0,036	16
22,36±0,20	3,973±0,035	27
22,93±0,20	3,876±0,033	9
23,71±0,20	3,750±0,031	38
24,55±0,20	3,623±0,029	7
25,33±0,20	3,513±0,027	8
26,02±0,20	3,421±0,026	7
26,40±0,20	3,373±0,025	5
27,09±0,20	3,289±0,024	5
27,33±0,20	3,260±0,023	6
27,97±0,20	3,187±0,022	4
28,32±0,20	3,149±0,022	6
28,68±0,20	3,110±0,021	4
28,98±0,20	3,078±0,021	5

Дифрактограма РГД була успішно проіндексована.

Дані елементарної комірки для форми А камзилату Сполуки 1

5

Тип Браве	Примітивний моноклінний
a [Å]	11,413
b [Å]	31,799
c [Å]	11,622
α [град.]	90
β [град.]	101,91
γ [град.]	90
Об'єм [Å ³ /комірка]	4127,1
Хіральний вміст?	Хіральна
Символ згасання	P 1 2 ₁ 1
Просторова(-і) група(-и)	P2 ₁ (4)

Спектр протонного ЯМР форми А камзилату Сполуки 1 відповідає хімічній структурі Сполуки 1 з присутністю 1 молярного еквівалента ацетону.

10 Аналіз ТГА показує, що матеріал легко десольовується при нагріванні, втрачаючи 5,9 % мас. в інтервалі 38 °C - 170 °C (Фігура 8), що відповідає одному молярному еквіваленту ацетону. Термограма ДСК демонструє дві широкі ендотерми при 110 °C та 174 °C (Фігура 7).

Форма В камзилату Сполуки 1

Форма В камзилату Сполуки 1 являє собою матеріал, отриманий після десольватації форми А камзилату Сполуки 1.

Дифрактограма РПД форми В камзилату Сполуки 1 представлена на Фіг. 9, а перелік піків цієї дифрактограми наведений в Таблиці 3 нижче.

Таблиця 3

Піки РПД форми В камзилату Сполуки 1

2 θ (°)	d-відстань (Å)	Інтенсивність (%)
5,25±0,20	16,830±0,641	100
8,32±0,20	10,620±0,255	3
8,51±0,20	10,376±0,243	5
8,76±0,20	10,084±0,230	6
9,05±0,20	9,765±0,215	5
9,58±0,20	9,221±0,192	6
9,88±0,20	8,942±0,180	10
10,00±0,20	8,838±0,176	10
10,52±0,20	8,406±0,159	14
10,80±0,20	8,182±0,151	10
11,06±0,20	7,997±0,144	7
11,96±0,20	7,395±0,123	4
12,24±0,20	7,225±0,118	6
12,58±0,20	7,029±0,111	3
13,98±0,20	6,331±0,090	3
15,62±0,20	5,669±0,072	9
15,81±0,20	5,602±0,070	10
16,15±0,20	5,483±0,067	18
16,70±0,20	5,303±0,063	7
17,12±0,20	5,175±0,060	5
17,42±0,20	5,086±0,058	5
17,71±0,20	5,005±0,056	9
18,41±0,20	4,816±0,052	4
19,37±0,20	4,579±0,047	4
19,55±0,20	4,538±0,046	5
20,63±0,20	4,302±0,041	4
21,13±0,20	4,200±0,039	15
21,56±0,20	4,118±0,038	27
21,89±0,20	4,057±0,037	12
22,50±0,20	3,949±0,035	8
23,04±0,20	3,857±0,033	3
24,43±0,20	3,641±0,029	5
26,08±0,20	3,413±0,026	3
27,07±0,20	3,292±0,024	3
27,97±0,20	3,187±0,022	5
28,22±0,20	3,160±0,022	4
28,73±0,20	3,105±0,021	3

5 Форма А цитрату Сполуки 1

Форму А цитрату Сполуки 1 кристалізували із суміші Сполуки 1 та лимонної кислоти зі співвідношенням 1:1 в ацетоні.

Дифрактограма РПД форми А цитрату Сполуки 1 демонструє, що матеріал являє собою суміш із формою вільної основи Сполуки 1. Дифрактограма представлена Фігурі 10.

10 Форма В цитрату Сполуки 1

Форма В цитрату Сполуки 1 являє собою сіль 1:1, отриману додаванням 2 молярних еквівалентів лимонної кислоти в ацетоні до Сполуки 1 з отриманням солі Сполуки 1 та лимонної кислоти у співвідношенні 1:1.

15 Дифрактограма РПД форми В цитрату Сполуки 1 представлена на Фігурі 11 і дифрактограма РПД також була успішно проіндексована. Перелік піків дифрактограми наведений у Таблиці 4 нижче

Піки РПД форми В цитрату Сполуки 1

2θ (°)	d-відстань (Å)	Інтенсивність (%)
4,58±0,20	19,296±0,843	40
5,95±0,20	14,840±0,498	72
7,61±0,20	11,607±0,305	19
8,88±0,20	9,945±0,223	32
9,19±0,20	9,619±0,209	10
9,94±0,20	8,894±0,179	12
11,93±0,20	7,409±0,124	76
13,26±0,20	6,673±0,100	10
13,79±0,20	6,415±0,093	33
14,29±0,20	6,193±0,086	46
14,68±0,20	6,028±0,082	27
15,26±0,20	5,801±0,076	11
15,95±0,20	5,553±0,069	10
16,64±0,20	5,323±0,064	35
17,11±0,20	5,177±0,060	16
17,87±0,20	4,959±0,055	27
18,21±0,20	4,867±0,053	21
18,43±0,20	4,811±0,052	8
18,90±0,20	4,692±0,049	74
19,36±0,20	4,582±0,047	31
19,67±0,20	4,510±0,045	22
20,14±0,20	4,406±0,043	19
20,57±0,20	4,315±0,042	29
21,47±0,20	4,135±0,038	55
22,30±0,20	3,984±0,035	25
22,64±0,20	3,925±0,034	7
23,06±0,20	3,853±0,033	14
23,80±0,20	3,736±0,031	100
24,25±0,20	3,667±0,030	89
24,55±0,20	3,623±0,029	28
24,81±0,20	3,586±0,028	32
25,10±0,20	3,545±0,028	34
25,45±0,20	3,497±0,027	18
25,54±0,20	3,485±0,027	20
25,85±0,20	3,444±0,026	43
26,35±0,20	3,379±0,025	13
26,51±0,20	3,359±0,025	19
26,83±0,20	3,320±0,024	16
27,16±0,20	3,281±0,024	7
27,57±0,20	3,232±0,023	11
27,85±0,20	3,201±0,023	10
28,08±0,20	3,176±0,022	8
28,47±0,20	3,132±0,022	31

Дані елементарної комірки для форми В цитрату Сполуки 1

Тип Браве	Примітивна орторомбічна
a [Å]	38,495
b [Å]	23,202
c [Å]	7,473
α [град.]	90
β [град.]	90
γ [град.]	90
Об'єм [Å ³ /комірка]	6 674, 6
Хіральний вміст?	Ахіральний
Символ згасання	F b c a
Просторова(-і) група(-и)	Pbca (61)

Термограма ТГА форми В цитрату Сполуки 1 (фігура 13) демонструє незначну втрату маси до розкладання, що починається при температурі близько 159 °С і закінчується при температурі близько 220 °С. Термограма ДСК (Фігура 12) також демонструє гостру ендотерму з початком ~ 175 °С, що вказує на розкладання.

Аналіз ДСП (Фігура 14) показує, що зразок форми В цитрату Сполуки 1 зазнав збільшення у вазі ~ 4,1 % при відносній вологості від 5 % до 95 %. Вода, поглинена зразком, вивільнялася при зниженні відносної вологості з 95 до 5 %. Аналіз РПД показує, що після аналізу ДСП зразок залишився у формі В цитрату Сполуки 1.

Форма А езилату Сполуки 1

Форма А езилату Сполуки 1 являє собою сіль Сполуки 1 та етансульфонової кислоти у співвідношенні 1:1 і, крім того, включає один молярний еквівалент ацетону в кристалічній ґратці.

Дифрактограма РПД форми А езилату Сполуки 1 представлена на Фігурі 15, а перелік піків цієї дифрактограми наведений у Таблиці 5 нижче.

Таблиця 5

Піки РПД форми А езилату Сполуки 1

2 θ (°)	d-відстань (Å)	Інтенсивність (%)
3,97±0,20	22,255±1,122	86
7,95±0,20	11,119±0,279	100
9,89±0,20	8,937±0,180	38
10,62±0,20	8,322±0,156	63
10,92±0,20	8,096±0,148	12
11,03±0,20	8,012±0,145	12
11,34±0,20	7,798±0,137	6
11,77±0,20	7,516±0,127	16
12,03±0,20	7,348±0,122	5
12,53±0,20	7,057±0,112	11
12,71±0,20	6,960±0,109	6
13,27±0,20	6,665±0,100	54
14,00±0,20	6,321±0,090	13
14,70±0,20	6,021±0,081	5
15,08±0,20	5,870±0,077	42
15,94±0,20	5,554±0,069	17
16,17±0,20	5,477±0,067	40
16,92±0,20	5,236±0,061	32
17,01±0,20	5,209±0,061	33
17,19±0,20	5,155±0,060	7
17,35±0,20	5,108±0,058	6
17,61±0,20	5,033±0,057	7
18,15±0,20	4,883±0,053	16

18,76±0,20	4,727±0,050	5
19,03±0,20	4,661±0,049	8
19,66±0,20	4,511±0,045	18
19,89±0,20	4,461±0,044	8
20,26±0,20	4,380±0,043	22
20,65±0,20	4,297±0,041	87
20,78±0,20	4,272±0,041	81
21,44±0,20	4,141±0,038	47
22,08±0,20	4,022±0,036	51
23,14±0,20	3,840±0,033	10
23,27±0,20	3,820±0,032	11
23,99±0,20	3,706±0,030	42
24,32±0,20	3,657±0,030	17
25,43±0,20	3,500±0,027	62
25,66±0,20	3,469±0,027	26
25,85±0,20	3,444±0,026	17
26,52±0,20	3,358±0,025	35
26,87±0,20	3,315±0,024	9
27,61±0,20	3,228±0,023	7
27,96±0,20	3,189±0,022	18
28,18±0,20	3,164±0,022	22
28,40±0,20	3,140±0,022	13
28,91±0,20	3,085±0,021	7

Дифрактограма РГД була успішно проіндексована.

Дані елементарної комірки для форми А езилату Сполуки 1

5

Тип Браве	Триклинна
a [Å]	8,593
b [Å]	9,223
c [Å]	22,439
α [град.]	94,60
β [град.]	95,33
γ [град.]	103,05
Об'єм [Å ³ /комірка]	1 715,6
Хіральний вміст?	Не вказано
Символ згасання	P-
Просторова(-і) група(-н)	P1 (1), P $\bar{1}$ (2)

Термограма ДСК форми А езилату Сполуки 1 представлена на Фігурі 16 і демонструє ендотерми при ~ 69 °С, ~ 156 °С і ~ 190 °С. Термограма ТГА (Фігура 17) показує, що матеріал втрачає ~ 8,5 % маси у температурному діапазоні 38–188 °С, що відповідає втраті одного молярного еквівалента ацетону.

10

Форма В езилату Сполуки 1

Форма В езилату Сполуки 1 була утворена десольватацією форми А езилату Сполуки 1 та була визначена як суміш із формою А езилату Сполуки 1. Ця форма не була додатково охарактеризована.

15

Дифрактограма РГД форми В езилату Сполуки 1 представлена на Фігурі 18.

НВг-форма А Сполуки 1

НВг-форма А Сполуки 1 являє собою сіль, утворену додаванням НВг до Сполуки 1 у співвідношенні 1:1, гарячої суспензії ацетону.

Дифрактограма РГД НВг-форми А Сполуки 1 представлена на Фігурі 19.

20

НВг-форма В Сполуки 1

НВг-форма В Сполуки 1 являє собою сіль, утворену додаванням 1 молярного еквівалента НВг до Сполуки 1 у співвідношенні 1:1 в гарячій суспензії МЕК.

Дифрактограма РГД НВг-форми В Сполуки 1 представлена на Фігурі 20, а перелік піків цієї дифрактограми наведений у Таблиці 6 нижче.

25

Піки РПД НВг-форми В Сполуки 1

2θ (°)	d-відстань (Å)	Інтенсивність (%)
5,26±0,20	16,777±0,637	100
8,29±0,20	10,661±0,257	5
9,75±0,20	9,068±0,186	10
9,91±0,20	8,916±0,179	26
10,56±0,20	8,367±0,158	11
10,72±0,20	8,243±0,153	22
12,25±0,20	7,219±0,117	4
12,50±0,20	7,075±0,113	6
12,75±0,20	6,938±0,108	9
13,31±0,20	6,648±0,099	11
13,54±0,20	6,535±0,096	10
14,11±0,20	6,270±0,088	6
14,72±0,20	6,011±0,081	12
14,89±0,20	5,943±0,079	5
15,87±0,20	5,581±0,070	8
16,29±0,20	5,438±0,066	7
16,50±0,20	5,368±0,065	16
17,36±0,20	5,104±0,058	7
17,78±0,20	4,984±0,056	12
18,09±0,20	4,899±0,054	14
18,44±0,20	4,808±0,052	15
18,75±0,20	4,728±0,050	5
19,12±0,20	4,637±0,048	12
19,24±0,20	4,609±0,047	12
19,56±0,20	4,535±0,046	15
19,92±0,20	4,453±0,044	13
20,40±0,20	4,350±0,042	19
20,55±0,20	4,319±0,042	24
20,69±0,20	4,290±0,041	30
21,18±0,20	4,191±0,039	31
22,09±0,20	4,021±0,036	80
22,64±0,20	3,924±0,034	10
23,24±0,20	3,825±0,032	43
24,56±0,20	3,622±0,029	44
25,80±0,20	3,450±0,026	28
26,52±0,20	3,358±0,025	11
27,23±0,20	3,272±0,024	10
27,43±0,20	3,249±0,023	7
28,13±0,20	3,169±0,022	7
28,46±0,20	3,134±0,022	11
28,76±0,20	3,101±0,021	6
29,08±0,20	3,069±0,021	5
29,66±0,20	3,009±0,020	13
30,07±0,20	2,970±0,019	13

Дифрактограма РПД НВг-форми В Сполуки 1 була успішно проіндексована.
Дані елементарної комірки для НВг-форми В Сполуки 1

Тип Браве	Примітивний моноклінний
a [Å]	10,652
b [Å]	9,460
c [Å]	33,496
α [град.]	90
β [град.]	91,13
γ [град.]	90
Об'єм [Å ³ /комірка]	3 374,7
Хіральний вміст?	Ахіральний
Символ згасання	P 1 2 ₁ /c 1
Просторова(-и) група(-и)	P2 ₁ /c(14)

Форма А лактату Сполуки 1

- 5 Форма А лактату Сполуки 1 була утворена додаванням одного молярного еквівалента молочної кислоти до Сполуки 1 в гарячій ацетоновій суспензії. Було встановлено, що матеріал являє собою суміш із кристалічною формою вільної основи Сполуки 1.

Дифрактограма РПД форми А лактату Сполуки 1 представлена на Фігурі 21.

Форма А малату Сполуки 1

- 10 Форму А малату Сполуки 1 отримували додаванням L-яблучної кислоти до Сполуки 1 в ацетоні. Було встановлено, що матеріал являє собою суміш із кристалічною формою вільної основи Сполуки 1.

Дифрактограма РПД форми А малату Сполуки 1 представлена на Фігурі 22.

Форма А малеату Сполуки 1

- 15 Форма А малеату Сполуки 1 являє собою сіль, отриману шляхом додавання водного розчину малеїнової кислоти до суспензії Сполуки 1 у співвідношенні 1:1 у гарячому МЕК або ацетоні.

Дифрактограма РПД форми А малеату Сполуки 1 представлена на Фігурі 23, а перелік піків цієї дифрактограми наведений у Таблиці 7 нижче.

Таблиця 7

Піки РПД форми А малеату Сполуки 1

2θ (°)	d-відстань (Å)	Інтенсивність (%)
7,58±0,20	11,659±0,307	9
8,34±0,20	10,593±0,254	7
10,92±0,20	8,094±0,148	34
12,38±0,20	7,141±0,115	8
12,87±0,20	6,874±0,106	13
14,17±0,20	6,244±0,088	4
15,13±0,20	5,852±0,077	47
15,78±0,20	5,612±0,071	20
16,43±0,20	5,389±0,065	21
16,91±0,20	5,238±0,061	7
17,51±0,20	5,060±0,057	7
18,09±0,20	4,900±0,054	27
18,71±0,20	4,738±0,050	21
20,30±0,20	4,372±0,043	23
21,60±0,20	4,111±0,038	14
21,99±0,20	4,039±0,036	26
22,30±0,20	3,983±0,035	34
22,49±0,20	3,951±0,035	100
23,32±0,20	3,811±0,032	24
23,56±0,20	3,773±0,032	80
23,92±0,20	3,718±0,031	11
24,79±0,20	3,588±0,028	48

26,04±0,20	3,419±0,026	12
26,41±0,20	3,372±0,025	30
26,92±0,20	3,309±0,024	39
27,62±0,20	3,228±0,023	18
28,18±0,20	3,164±0,022	8
28,54±0,20	3,125±0,021	6
29,01±0,20	3,075±0,021	23

Дифрактограма РПД форми А малеату Сполуки 1 була успішно проіндексована, що вказує на те, що матеріал складається з монокристалічної фази.

5 Дані елементарної комірки для форми А малеату Сполуки 1

Тип Браве	Триклинна
a [Å]	6,264
b [Å]	15,319
c [Å]	16,232
α [град]	95,43
β [град.]	90,51
γ [град]	94,67
Об'єм [Å ³ /комірка]	1545,2
Хіральний вміст?	Ахіральний
Символ	P-
Просторова(-і) група(-и)	P1 (1), P $\bar{1}$ (2)

10 Крива термограми ТГА (Фігура 25) демонструє втрату маси ~ 3,1 % у температурному діапазоні 42-146 °С, переважно вище ~ 117 °С, ймовірно, за рахунок розкладання малеїнової кислоти. Крива термограми ДСК (Фігура 24) демонструє одну широку ендотерму з початком при ~117 °С.

Зображення гарячої стадії (Фігури 26А-26Е) форми А малеату Сполуки 1 підтверджують стан у вигляді розплаву.

15 Ізотерма ДСП (Фігура 27) демонструє приріст/втрату маси ~ 2,5 % в ході експерименту з сорбції/десорбції (ВВ = 5 % - 95 %).

Матеріал, виведений з експерименту, залишався незмінним та ідентифікований РПД як форма А малеату Сполуки 1.

Форма В малеату Сполуки 1

20 Форму В малеату Сполуки 1 отримували з Форми А малеату Сполуки 1 в ацетоні зі збільшенням масштабу процедури отримання продукту. Форма В малеату Сполуки 1 була отримана лише у вигляді суміші з формою А малеату Сполуки 1.

Дифрактограма РПД форми В малеату Сполуки 1 представлена на Фігурі 28.

Форма А мезилату Сполуки 1

25 Форма А мезилату Сполуки 1 являє собою сіль, отриману суспендуванням Сполуки 1 та метансульфонової кислоти у співвідношенні 1:1 у ТГФ при кімнатній температурі.

Дифрактограма РПД форми А мезилату Сполуки 1 представлена на Фігурі 29, а перелік піків цієї дифрактограми наведений у Таблиці 8 нижче.

Таблиця 8

Піки РГД форми А мезилату Сполуки 1

2 θ (°)	d-відстань (Å)	Інтенсивність (%)
5,06±0,20	17,449±0,689	26
6,65±0,20	13,274±0,399	14
7,66±0,20	11,534±0,301	100
8,35±0,20	10,587±0,253	6
10,16±0,20	8,701±0,171	11
10,72±0,20	8,247±0,153	7
11,98±0,20	7,385±0,123	14
12,62±0,20	7,010±0,111	17
13,32±0,20	6,642±0,099	16
14,41±0,20	6,143±0,085	9
14,79±0,20	5,984±0,080	21
15,42±0,20	5,742±0,074	28
15,72±0,20	5,631±0,071	10
15,89±0,20	5,573±0,070	8
16,23±0,20	5,457±0,067	23
16,77±0,20	5,284±0,063	11
17,20±0,20	5,151±0,059	25
17,59±0,20	5,039±0,057	36
18,08±0,20	4,903±0,054	17
18,40±0,20	4,819±0,052	24
18,81±0,20	4,713±0,050	17
19,33±0,20	4,588±0,047	39
19,53±0,20	4,541±0,046	24
19,71±0,20	4,501±0,045	16
20,14±0,20	4,405±0,043	9
20,38±0,20	4,354±0,042	31
20,73±0,20	4,280±0,041	37
21,05±0,20	4,218±0,040	18
21,56±0,20	4,118±0,038	15
21,83±0,20	4,067±0,037	81
22,16±0,20	4,008±0,036	38
23,14±0,20	3,841±0,033	38
24,06±0,20	3,695±0,030	35
24,54±0,20	3,624±0,029	12
24,77±0,20	3,591±0,029	31
25,75±0,20	3,457±0,026	19
26,82±0,20	3,322±0,024	16
27,71±0,20	3,217±0,023	7
27,94±0,20	3,191±0,022	9
28,71±0,20	3,107±0,021	6
29,27±0,20	3,049±0,020	11
29,85±0,20	2,990±0,020	6

Дифрактограма РГД форми А мезилату Сполуки 1 була успішно проіндексована, що вказує на те, що матеріал складається з монокристалічної фази.

5 Дані елементарної комірки для форми А мезилату Сполуки 1

Тип Браве	Примітивна орторомбічна
a [Å]	6,369
b [Å]	23,054
c [Å]	26,467
α [град.]	90
β [град.]	90
γ [град.]	90
Об'єм [Å ³ /комірка]	3886,2
Хіральний вміст?	Ахіральний
Символ згасання	P2 ₁ 2 ₁ 2 ₁
Просторова(-і) група(-и)	P2 ₁ 2 ₁ 2 ₁ (19)

- Форма В мезилату Сполуки 1
- Форма В мезилату Сполуки 1 являє собою сіль, отриману суспендуванням Сполуки 1 і метансульфонової кислоти у співвідношенні 1:1 у гарячому хлороформі. Матеріал також включає близько 1,5 молей хлороформу на моль Сполуки 1.
- Дифрактограма РГД форми В мезилату Сполуки 1 представлена на Фігурі 30, а перелік піків цієї дифрактограми наведений у Таблиці 9 нижче.

Таблиця 9

Піки РГД форми В мезилату Сполуки 1

2 θ (°)	d-відстань (Å)	Інтенсивність (%)
5,14±0,20	17,169±0,667	16
6,62±0,20	13,336±0,402	14
7,72±0,20	11,441±0,296	16
7,89±0,20	11,193±0,283	10
10,33±0,20	8,556±0,165	12
10,73±0,20	8,240±0,153	8
12,74±0,20	6,945±0,109	26
13,31±0,20	6,646±0,099	10
13,88±0,20	6,377±0,091	8
14,23±0,20	6,220±0,087	17
14,61±0,20	6,057±0,082	35
15,21±0,20	5,822±0,076	44
15,52±0,20	5,704±0,073	24
15,87±0,20	5,580±0,070	12
16,17±0,20	5,477±0,067	38
17,18±0,20	5,157±0,060	78
17,41±0,20	5,090±0,058	42
17,88±0,20	4,956±0,055	12
18,15±0,20	4,883±0,053	23
18,46±0,20	4,802±0,052	36
18,73±0,20	4,733±0,050	23
19,13±0,20	4,636±0,048	60
19,54±0,20	4,539±0,046	35
20,15±0,20	4,403±0,043	40
20,53±0,20	4,323±0,042	34
20,75±0,20	4,278±0,041	75
20,98±0,20	4,230±0,040	47
21,27±0,20	4,173±0,039	49
21,60±0,20	4,110±0,038	55
22,03±0,20	4,032±0,036	100

22,28±0,20	3,986±0,035	27
23,07±0,20	3,852±0,033	31
23,32±0,20	3,811±0,032	72
24,16±0,20	3,681±0,030	34
24,42±0,20	3,642±0,029	50
24,87±0,20	3,577±0,028	37
25,13±0,20	3,541±0,028	34
25,64±0,20	3,472±0,027	26
26,24±0,20	3,393±0,025	22
26,95±0,20	3,306±0,024	18
27,17±0,20	3,279±0,024	17
27,49±0,20	3,242±0,023	21
27,77±0,20	3,210±0,023	17
28,42±0,20	3,138±0,022	19
29,54±0,20	3,022±0,020	30

Дифрактограма РГД форми В мезилату Сполуки 1 була успішно проіндексована, що вказує на те, що матеріал складається з монокристалічної фази.

5 Дані елементарної комірки для форми В мезилату Сполуки 1

Тип Браве	Примітивний орторомбічна
a [Å]	6,472
b [Å]	22,323
c [Å]	26,607
α [град.]	90
β [град.]	90
γ [град.]	90
Об'єм [Å ³ /комірка]	3844,0
Хіральний вміст?	Не вказано
Символ згасання	P2 ₁ 2 ₁ 2 ₁
Просторова(-і) група(-и)	P2 ₁ 2 ₁ 2 ₁ (19)

Форма С мезилату Сполуки 1

10 Форма С Сполуки 1 являє собою сіль, отриману змішуванням Сполуки 1 та метансульфонової кислоти в співвідношенні 1:1 у гарячому метанолі. Матеріал також містив ~0,1 молярного еквівалента метанолу.

Дифрактограма РГД форми С мезилату Сполуки 1 представлена на Фігурі 31, а перелік піків цієї дифрактограми наведений у Таблиці 10 нижче.

Таблиця 10

Піки РГД форми С мезилату Сполуки 1

2 θ (°)	d-відстань (Å)	Інтенсивність (%)
7,55±0,20	11,702±0,310	22
9,53±0,20	9,278±0,194	100
10,25±0,20	8,621±0,168	7
11,04±0,20	8,008±0,145	15
11,49±0,20	7,692±0,133	28
11,65±0,20	7,587±0,130	16
12,24±0,20	7,223±0,118	8
12,51±0,20	7,072±0,113	23
13,88±0,20	6,373±0,091	23
14,44±0,20	6,129±0,084	25

15

15,36±0,20	5,765±0,075	11
15,66±0,20	5,653±0,072	9
16,29±0,20	5,437±0,066	14
16,58±0,20	5,342±0,064	23
17,16±0,20	5,164±0,060	8
17,54±0,20	5,053±0,057	23
19,04±0,20	4,659±0,048	49
19,20±0,20	4,618±0,048	22
19,79±0,20	4,482±0,045	20
20,54±0,20	4,322±0,042	47
21,12±0,20	4,203±0,039	58
21,24±0,20	4,179±0,039	64
21,62±0,20	4,106±0,038	9
22,22±0,20	3,998±0,036	24
23,15±0,20	3,839±0,033	78
23,57±0,20	3,772±0,032	39
23,99±0,20	3,706±0,030	35
24,61±0,20	3,615±0,029	15
24,77±0,20	3,591±0,029	18
25,22±0,20	3,528±0,028	37
25,61±0,20	3,475±0,027	10
25,99±0,20	3,426±0,026	9
26,60±0,20	3,348±0,025	10
26,89±0,20	3,312±0,024	11
27,29±0,20	3,265±0,023	10
27,91±0,20	3,194±0,022	28
29,03±0,20	3,074±0,021	16
29,29±0,20	3,047±0,020	9

Дифрактограма РПД форми С мезилату Сполуки 1 була успішно проіндексована, що вказує на те, що матеріал складається з монокристалічної фази.

5 Дані елементарної комірки для форми С мезилату Сполуки 1

Тип Браве	Триклинна
a [Å]	8,884
b [Å]	11,922
c [Å]	15,312
α [град.]	88,79
β [град.]	81,68
γ [град.]	78,70
Об'єм [Å ³ /комірка]	1573,6
Хіральний вміст?	Не вказано
Символ згасання	P-
Просторова(-і) група(-и)	P1 (1), P $\bar{1}$ (2)

10 Термограма ДСК форми С мезилату Сполуки 1 представлена на Фігурі 32 і демонструє широку ендотерму з піком при близько 69 °С, причому ендотерма має нижню межу близько 36 і верхню межу близько 96 °С. Термограма також демонструє іншу гостру ендотерму з піком при близько 208 °С, причому ендотерма має нижню межу близько 169 і верхню межу близько 219 °С. ТГА, Фігура 33, вказує втрату маси ~ 2,3 % у температурному діапазоні 38-115 °С, що відповідає ~ 0,08 молярним еквівалентам метанолу.

15 Ізотерма ДСП (Фігура 34) демонструє приріст/втрату маси близько 5,1 % в ході експерименту з сорбції/десорбції (BV = 5 % - 95 %).

Форма А оксалату Сполуки 1

Форма А оксалату Сполуки 1 являє собою сіль, отриману додаванням щавлевої кислоти в гарячому ацетоні до Сполуки 1 у співвідношенні 1:1 з утворенням суспензії.

Дифрактограма РПД форми А оксалату Сполуки 1 представлена на Фігурі 35, а перелік піків

цієї дифрактограми наведений у Таблиці 11 нижче.

Таблиця 11

Піки РПД форми А оксалату Сполуки 1

2θ (°)	d-відстань (Å)	Інтенсивність (%)
4,90±0,20	18,008±0,734	62
5,25±0,20	16,811±0,640	100
6,20±0,20	14,248±0,459	5
8,05±0,20	10,969±0,272	8
9,87±0,20	8,951±0,181	24
10,54±0,20	8,389±0,159	21
12,29±0,20	7,195±0,117	41
14,79±0,20	5,985±0,080	7
15,35±0,20	5,768±0,075	28
15,84±0,20	5,589±0,070	9
16,49±0,20	5,371±0,065	12
16,89±0,20	5,246±0,062	5
17,55±0,20	5,049±0,057	7
18,27±0,20	4,852±0,053	5
18,67±0,20	4,750±0,050	32
19,12±0,20	4,638±0,048	12
19,40±0,20	4,572±0,047	22
19,81±0,20	4,478±0,045	32
20,26±0,20	4,380±0,043	31
20,50±0,20	4,329±0,042	12
21,06±0,20	4,215±0,040	10
21,74±0,20	4,084±0,037	21
22,17±0,20	4,007±0,036	17
22,93±0,20	3,876±0,033	46
23,26±0,20	3,822±0,032	20
23,50±0,20	3,782±0,032	23
23,81±0,20	3,734±0,031	18
24,66±0,20	3,607±0,029	30
25,06±0,20	3,550±0,028	11
25,95±0,20	3,431±0,026	20
26,90±0,20	3,312±0,024	7
27,82±0,20	3,204±0,023	9
28,24±0,20	3,157±0,022	17

- 5 Форма В оксалату Сполуки 1
 Форма оксалату Сполуки 1 являє собою сіль, отриману додаванням щавлевої кислоти до Сполуки 1 у співвідношенні 1:1 в гарячому МЕК з утворенням суспензії.
 Дифрактограма РПД форми В оксалату Сполуки 1 представлена на Фігурі 36, а перелік піків цієї дифрактограми наведений у Таблиці 12 нижче.

Піки РПД форми В оксалату Сполуки 1

2 θ (°)	d-відстань (Å)	Інтенсивність (%)
4,20±0,20	21,026±1,001	34
7,59±0,20	11,640±0,306	100
8,02±0,20	11,013±0,274	16
8,42±0,20	10,496±0,249	15
10,53±0,20	8,391±0,159	90
12,36±0,20	7,154±0,115	13
12,66±0,20	6,989±0,110	21
13,09±0,20	6,759±0,103	19
13,35±0,20	6,629±0,099	27
13,88±0,20	6,377±0,091	16
14,15±0,20	6,254±0,088	15
14,46±0,20	6,119±0,084	14
15,06±0,20	5,878±0,078	40
15,23±0,20	5,815±0,076	59
17,42±0,20	5,088±0,058	21
17,75±0,20	4,994±0,056	29
18,28±0,20	4,850±0,053	20
19,07±0,20	4,649±0,048	19
19,52±0,20	4,544±0,046	32
20,33±0,20	4,365±0,042	19
21,18±0,20	4,190±0,039	44
21,43±0,20	4,143±0,038	37
21,74±0,20	4,085±0,037	24
22,08±0,20	4,022±0,036	29
22,59±0,20	3,932±0,034	43
23,53±0,20	3,778±0,032	19
24,21±0,20	3,673±0,030	37
24,52±0,20	3,627±0,029	28
24,71±0,20	3,600±0,029	25
25,24±0,20	3,525±0,027	19
25,85±0,20	3,444±0,026	41
26,24±0,20	3,393±0,025	26
26,55±0,20	3,355±0,025	30
26,90±0,20	3,312±0,024	28
27,43±0,20	3,249±0,023	24
28,56±0,20	3,123±0,021	29
29,30±0,20	3,045±0,020	17
29,51±0,20	3,024±0,020	21

Форма С оксалату Сполуки 1

5 Форма оксалату Сполуки 1 являє собою сіль, отриману додаванням щавлевої кислоти в гарячому ТФЕ до Сполуки 1 у співвідношенні 1:1 з утворенням суспензії.

Дифрактограма РПД форми С оксалату Сполуки 1 представлена на Фігурі 37, а перелік піків цієї дифрактограми наведений у Таблиці 13 нижче.

Піки РГД форми С оксалату Сполуки 1

2θ (°)	d-відстань (Å)	Інтенсивність (%)
4,13±0,20	21,391±1,036	30
7,70±0,20	11,473±0,298	98
10,29±0,20	8,594±0,167	34
10,59±0,20	8,351±0,157	53
13,09±0,20	6,760±0,103	51
13,70±0,20	6,459±0,094	76
14,13±0,20	6,261±0,088	13
15,33±0,20	5,774±0,075	100
15,87±0,20	5,580±0,070	12
16,57±0,20	5,346±0,064	12
17,19±0,20	5,154±0,060	15
17,50±0,20	5,063±0,057	19
17,83±0,20	4,971±0,055	42
18,15±0,20	4,883±0,053	39
18,61±0,20	4,764±0,051	14
19,24±0,20	4,610±0,047	22
19,42±0,20	4,567±0,047	18
20,11±0,20	4,412±0,043	49
20,34±0,20	4,362±0,042	34
20,64±0,20	4,299±0,041	37
21,07±0,20	4,212±0,040	69
21,47±0,20	4,135±0,038	35
21,59±0,20	4,112±0,038	36
21,91±0,20	4,053±0,037	67
22,56±0,20	3,937±0,034	69
22,92±0,20	3,877±0,033	20
23,37±0,20	3,804±0,032	34
23,87±0,20	3,725±0,031	39
24,35±0,20	3,653±0,030	18
25,35±0,20	3,511±0,027	33
25,91±0,20	3,436±0,026	33
26,47±0,20	3,364±0,025	31
26,68±0,20	3,338±0,025	36
27,74±0,20	3,213±0,023	32
28,47±0,20	3,132±0,022	27
29,14±0,20	3,062±0,021	25

Форма А пропіонату Сполуки 1

- 5 Форма А пропіонату Сполуки 1 являє собою сіль, отриману додаванням пропіонової кислоти до Сполуки 1 у співвідношенні 1:1 та суспендуванням у гарячому ацетоні. Форма А пропіонату Сполуки 1 була утворена лише як незначна частина суміші з формою вільної основи Сполуки 1. Дифрактограма РГД форми А бензоату Сполуки 1 представлена на Фігурі 38.

Форма А сукцинату Сполуки 1

- 10 Форма А сукцинату Сполуки 1 являє собою сіль, отриману додаванням одного або двох молярних еквівалентів бурштинової кислоти до Сполуки 1 та суспендуванням у гарячому ацетоні. Форма А сукцинату Сполуки 1 була утворена лише як суміш із формою вільної основи Сполуки 1.

Дифрактограма РГД форми А сукцинату Сполуки 1 представлена на Фігурі 39.

Форма А сульфату Сполуки 1

- 15 Форма А сульфату Сполуки 1 являє собою сіль, отриману додаванням одного молярного еквівалента сульфатної кислоти до Сполуки 1 у співвідношенні 1:1, в ТГФ.

Дифрактограма РГД форми А сульфату Сполуки 1 представлена на Фігурі 40, а перелік піків цієї дифрактограми наведений у Таблиці 14 нижче.

Таблиця 14

Піки РГД форми А сульфату Сполуки 1

2θ (°)	d-відстань (Å)	Інтенсивність (%)
4,74±0,20	18,617±0,785	100
5,85±0,20	15,104±0,516	14
9,47±0,20	9,327±0,196	11
10,04±0,20	8,804±0,175	15
11,74±0,20	7,534±0,128	24
11,95±0,20	7,397±0,123	13
13,77±0,20	6,428±0,093	7
14,99±0,20	5,905±0,078	12
15,42±0,20	5,742±0,074	7
15,71±0,20	5,637±0,071	7
16,48±0,20	5,374±0,065	19
17,36±0,20	5,105±0,058	11
17,66±0,20	5,019±0,056	8
17,92±0,20	4,946±0,055	8
18,59±0,20	4,768±0,051	11
18,95±0,20	4,680±0,049	12
19,36±0,20	4,581±0,047	18
19,74±0,20	4,493±0,045	23
20,22±0,20	4,388±0,043	35
20,77±0,20	4,272±0,041	25
21,38±0,20	4,153±0,038	17
21,86±0,20	4,063±0,037	13
22,74±0,20	3,907±0,034	39
23,30±0,20	3,814±0,032	15
23,70±0,20	3,751±0,031	12
24,33±0,20	3,655±0,030	14
25,07±0,20	3,549±0,028	11
25,32±0,20	3,515±0,027	14
25,67±0,20	3,467±0,027	13
26,23±0,20	3,395±0,025	19
27,00±0,20	3,299±0,024	15

Форма В сульфату Сполуки 1

- 5 Форма В сульфату Сполуки 1 являє собою сіль, отриману додаванням одного молярного еквівалента сульфатної кислоти до Сполуки 1 у співвідношенні 1:1, в гарячому метанолі.

Дифрактограма РГД форми В сульфату Сполуки 1 представлена на Фігурі 41, а перелік піків цієї дифрактограми наведений у Таблиці 15 нижче.

Таблиця 15

Піки РГД форми В сульфату Сполуки 1

2θ (°)	d-відстань (Å)	Інтенсивність (%)
4,27±0,20	20,683±0,969	100
8,57±0,20	10,313±0,240	75
9,32±0,20	9,481±0,203	94
10,95±0,20	8,071±0,147	16
11,29±0,20	7,834±0,138	18
12,07±0,20	7,329±0,121	13
12,87±0,20	6,875±0,106	15
13,25±0,20	6,678±0,100	15

13,82±0,20	6,404±0,092	21
14,13±0,20	6,264±0,088	25
14,67±0,20	6,032±0,082	20
16,94±0,20	5,230±0,061	32
17,21±0,20	5,147±0,059	23
17,64±0,20	5,024±0,057	17
19,99±0,20	4,439±0,044	48
20,26±0,20	4,380±0,043	26
21,03±0,20	4,221±0,040	67
21,44±0,20	4,141±0,038	41
22,00±0,20	4,036±0,036	43
22,71±0,20	3,913±0,034	35
23,85±0,20	3,728±0,031	30
25,20±0,20	3,531±0,028	27
26,02±0,20	3,422±0,026	44

Форма С сульфату Сполуки 1

- 5 Форма С сульфату Сполуки 1 являє собою сіль, отриману додаванням одного молярного еквівалента сульфатної кислоти до Сполуки 1 у співвідношенні 1:1, в гарячому хлороформі.

Дифрактограма РГД форми С сульфату Сполуки 1 представлена на Фігурі 42, а перелік піків цієї дифрактограми наведений у Таблиці 16 нижче.

Таблиця 16

Піки РГД форми В сульфату Сполуки 1

2θ (°)	d-відстань (Å)	Інтенсивність (%)
3,19±0,20	27,658±1,733	23
5,35±0,20	16,519±0,618	33
9,04±0,20	9,776±0,216	12
9,62±0,20	9,182±0,190	72
10,73±0,20	8,239±0,153	8
11,31±0,20	7,820±0,138	8
11,60±0,20	7,619±0,131	8
12,27±0,20	7,208±0,117	36
12,67±0,20	6,978±0,110	12
13,76±0,20	6,432±0,093	22
14,31±0,20	6,183±0,086	10
14,65±0,20	6,040±0,082	20
15,21±0,20	5,820±0,076	21
15,63±0,20	5,664±0,072	21
16,11±0,20	5,498±0,068	18
16,33±0,20	5,424±0,066	16
16,63±0,20	5,327±0,064	51
17,11±0,20	5,177±0,060	66
18,32±0,20	4,839±0,052	21
18,75±0,20	4,730±0,050	42
18,99±0,20	4,670±0,049	68
19,36±0,20	4,582±0,047	32
19,47±0,20	4,555±0,046	32
20,16±0,20	4,401±0,043	15
20,55±0,20	4,318±0,042	39
21,01±0,20	4,224±0,040	28
21,52±0,20	4,125±0,038	36
21,62±0,20	4,107±0,038	34
21,89±0,20	4,056±0,037	39

22,19±0,20	4,004±0,036	50
22,53±0,20	3,943±0,035	25
23,19±0,20	3,833±0,033	15
23,79±0,20	3,737±0,031	47
24,23±0,20	3,670±0,030	20
24,81±0,20	3,586±0,028	37
25,07±0,20	3,549±0,028	100
25,41±0,20	3,502±0,027	31
26,06±0,20	3,416±0,026	41
26,73±0,20	3,332±0,024	20
27,58±0,20	3,231±0,023	21
28,16±0,20	3,167±0,022	13
28,63±0,20	3,116±0,021	13
28,90±0,20	3,087±0,021	12
29,22±0,20	3,054±0,020	16
29,47±0,20	3,029±0,020	19
29,73±0,20	3,003±0,020	21

Форма А тартрату Сполуки 1

- 5 Форма А тартрату Сполуки 1 являє собою сіль, отриману додаванням одного молярного еквівалента L-винної кислоти до Сполуки 1 у співвідношенні 1:1 в ТГФ. Форма А тартрату Сполуки 1 була утворена тільки як суміш із формою вільної основи Сполуки 1.

Дифрактограма РГД форми А тартрату Сполуки 1 представлена на Фігурі 43.

Форма В гемітартрату Сполуки 1

- 10 Форма В гемітартрату Сполуки 1 являє собою сіль, отриману додаванням одного молярного еквівалента L-винної кислоти до Сполуки 1 у співвідношенні 2:1 в ацетоні. Матеріал містить також близько 0,7 молярного еквівалента ацетону.

Дифрактограма РГД форми В гемітартрату Сполуки 1 представлена на Фігурі 44, а перелік піків цієї дифрактограми наведений у Таблиці 17 нижче.

Таблиця 17

Піки РГД форми В гемітартрату Сполуки 1

2θ (°)	d-відстань (Å)	Інтенсивність (%)
5,17±0,20	17,079±0,660	55
5,66±0,20	15,592±0,550	24
7,22±0,20	12,229±0,338	18
9,27±0,20	9,534±0,205	11
10,10±0,20	8,752±0,173	26
10,40±0,20	8,503±0,163	23
11,37±0,20	7,776±0,136	26
11,55±0,20	7,659±0,132	37
12,77±0,20	6,929±0,108	8
13,94±0,20	6,346±0,091	19
14,51±0,20	6,100±0,084	31
15,60±0,20	5,676±0,072	8
16,06±0,20	5,514±0,068	17
16,48±0,20	5,374±0,065	14
17,09±0,20	5,184±0,060	53
17,69±0,20	5,011±0,056	12
17,90±0,20	4,951±0,055	12
18,27±0,20	4,851±0,053	15
18,94±0,20	4,681±0,049	11
19,15±0,20	4,630±0,048	13
19,59±0,20	4,529±0,046	12
19,81±0,20	4,478±0,045	15

20,06±0,20	4,423±0,044	19
20,32±0,20	4,367±0,043	19
21,23±0,20	4,182±0,039	48
21,83±0,20	4,068±0,037	48
22,34±0,20	3,976±0,035	14
22,84±0,20	3,891±0,034	13
23,53±0,20	3,778±0,032	100
24,26±0,20	3,666±0,030	45
24,70±0,20	3,601±0,029	11
25,26±0,20	3,523±0,027	34
25,80±0,20	3,450±0,026	13
26,78±0,20	3,326±0,024	59
27,29±0,20	3,266±0,023	16
27,90±0,20	3,195±0,022	30
29,04±0,20	3,073±0,021	8
29,45±0,20	3,030±0,020	17

Дифрактограма РГД форми В гемітартрату Сполуки 1 була успішно проіндексована, що вказує на те, що матеріал складається з монокристалічної фази.

5 Дані елементарної комірки для форми В гемітартрату Сполуки 1

Тип Браве	Примітивний моноклінний
a [Å]	5356
b [Å]	34062
c [Å]	17,503
α [град.]	90
β [град.]	92,11
γ [град.]	90
Об'єм [Å ³ /комірка]	3191,0
Хіральний вміст?	Хіральна
Символ згасання	P 1 2 ₁ 1
Просторова(-і) група(-и)	P2 ₁ (4)

Термограма ДСК форми В гемітартрату Сполуки 1 представлена на Фігурі 45 і демонструє широку ендотерму при ~ 111 °C та іншу гостру ендотерму при ~ 148 °C. ТГА, Фігура 46, вказує втрату маси ~ 7,4 % у температурному діапазоні 39-157 °C, що відповідає ~ 0,8 молярних еквівалентів ацетону.

Форма А тозилату Сполуки 1

Форма А тозилату Сполуки 1 являє собою сіль, отриману додаванням одного молярного еквіваленту п-толуенсульфонової кислоти до Сполуки 1 у співвідношенні 1:1 у гарячому ацетоні. Матеріал також містить ~0,2 молярного еквівалента ацетону.

Дифрактограма РГД форми А тозилату Сполуки 1 представлена на Фігурі 47, а перелік піків цієї дифрактограми наведений у Таблиці 18 нижче.

Таблиця 18

Піки РГД форми А тозилату Сполуки 1

2 θ (°)	d-відстань (Å)	Інтенсивність (%)
5,81±0,20	15,205±0,523	10
7,05±0,20	12,532±0,355	13
8,52±0,20	10,364±0,243	55
9,74±0,20	9,076±0,186	100
10,40±0,20	8,497±0,163	5
10,99±0,20	8,042±0,146	21

11,26±0,20	7,849±0,139	12
11,66±0,20	7,582±0,130	5
12,58±0,20	7,030±0,111	9
12,81±0,20	6,904±0,107	13
14,28±0,20	6,199±0,086	57
14,62±0,20	6,053±0,082	6
15,30±0,20	5,787±0,075	23
15,80±0,20	5,606±0,071	10
16,03±0,20	5,524±0,068	37
16,34±0,20	5,420±0,066	18
17,12±0,20	5,174±0,060	6
17,55±0,20	5,050±0,057	49
18,03±0,20	4,917±0,054	7
18,94±0,20	4,682±0,049	39
19,26±0,20	4,605±0,047	34
19,67±0,20	4,509±0,045	23
20,31±0,20	4,370±0,043	84
20,65±0,20	4,297±0,041	20
21,02±0,20	4,222±0,040	58
21,43±0,20	4,143±0,038	64
22,11±0,20	4,018±0,036	52
22,44±0,20	3,960±0,035	43
22,66±0,20	3,921±0,034	41
22,94±0,20	3,874±0,033	29
23,07±0,20	3,851±0,033	35
23,54±0,20	3,776±0,032	14
23,79±0,20	3,737±0,031	20
24,55±0,20	3,623±0,029	35
24,88±0,20	3,576±0,028	9
25,42±0,20	3,501±0,027	11
25,83±0,20	3,446±0,026	9
26,10±0,20	3,412±0,026	6
26,53±0,20	3,357±0,025	12
27,70±0,20	3,218±0,023	39
28,11±0,20	3,172±0,022	7
28,62±0,20	3,116±0,021	5
29,18±0,20	3,058±0,021	8
29,40±0,20	3,036±0,020	7
29,66±0,20	3,010±0,020	9
29,83±0,20	2,993±0,020	9

Дифрактограма РГД форми А тозилату Сполуки 1 була успішно проіндексована, що вказує на те, що матеріал складається з монокристалічної фази.

5 Дані елементарної комірки для форми А тозилату Сполуки 1

Тип Браве	Триклинна
a [Å]	8,824
b [Å]	13,010
c [Å]	15,364
α [град.]	96,03
β [град.]	95,62
γ [град.]	103,96
Об'єм [Å ³ /комірка]	1688,2

Хіральний вміст?	Не вказано
Символ згасання	P-
Просторова(-и) група(-и)	P1(1), P $\bar{1}$ (2)

Термограма ДСК для форми А тозилату Сполуки 1 представлена на Фігурі 48 і демонструє гостру ендотерму з початком при близько 214 °С. ТГА, Фігура 49, вказує на втрату маси ~ 0,9 % у температурному діапазоні 72-231 °С, що відповідає ~ 0,1 молярного еквівалента ацетону.

Мікрофотографії гарячої стадії, показані на Фігурах 51А-51D, підтверджують, що температура плавлення форми А тозилату Сполуки 1 становить близько 214 °С.

Ізотерма ДСП (Фігура 50) демонструє приріст/втрату маси близько 0,9 % в ході експерименту з сорбції/десорбції (BV = 5 % - 95 %).

Форма В тозилату Сполуки 1

Форма тозилату Сполуки 1 являє собою сіль 1:1, отриману в ході збільшення масштабу процедури отримання форми А тозилату Сполуки 1.

Дифрактограма РПД форми В тозилату Сполуки 1 представлена на Фігурі 52, а перелік піків цієї дифрактограми наведений у Таблиці 19 нижче.

Таблиця 19

Піки РПД форми В тозилату Сполуки 1

2 θ (°)	d-відстань (Å)	Інтенсивність (%)
4,61±0,20	19,171±0,832	47
8,69±0,20	10,171±0,234	10
9,25±0,20	9,550±0,206	25
10,68±0,20	8,274±0,154	23
12,44±0,20	7,107±0,114	24
12,69±0,20	6,972±0,109	10
13,76±0,20	6,429±0,093	18
14,42±0,20	6,138±0,085	20
14,81±0,20	5,975±0,080	18
15,47±0,20	5,725±0,074	58
16,08±0,20	5,509±0,068	7
16,57±0,20	5,345±0,064	7
17,45±0,20	5,078±0,058	15
17,76±0,20	4,991±0,056	59
18,44±0,20	4,808±0,052	24
18,83±0,20	4,709±0,050	26
19,01±0,20	4,665±0,049	51
19,35±0,20	4,584±0,047	100
20,42±0,20	4,345±0,042	9
20,84±0,20	4,259±0,040	26
21,15±0,20	4,198±0,039	16
21,69±0,20	4,095±0,037	27
22,09±0,20	4,021±0,036	12
22,86±0,20	3,887±0,034	11
23,12±0,20	3,843±0,033	18
24,08±0,20	3,692±0,030	6
24,53±0,20	3,626±0,029	10
24,86±0,20	3,579±0,028	7
25,22±0,20	3,528±0,028	7
25,91±0,20	3,436±0,026	73
26,33±0,20	3,382±0,025	34
26,82±0,20	3,321±0,024	15
27,63±0,20	3,226±0,023	35
28,61±0,20	3,118±0,021	7

29,11±0,20	3,066±0,021	5
29,77±0,20	2,999±0,020	5

Дифрактограма РПД форми В тозилату Сполуки 1 була успішно проіндексована, що вказує на те, що матеріал складається з монокристалічної фази.

5 Дані елементарної комірки для форми В тозилату Сполуки 1

Тип Браве	Триклинна
a [Å]	8,501
b [Å]	10,393
c [Å]	19,667
α [град]	98,40
β [град.]	99,75
γ [град.]	97,34
Обсяг [Å ³ /лунка]	1673,3
Хіральний вміст?	Ахіральний
Символ згасання	P-
Просторова(-і) група(-и)	P1(1), P $\bar{1}$ (2)

Термограма ДСК для форми В тозилату Сполуки 1 представлена на Фігурі 53 і демонструє гостру ендотерму при ~183 °С. ТГА, Фігура 54, вказує на втрату маси ~ 0,7 % у температурному діапазоні 39-214 °С.

10

Мікрофотографії гарячої стадії, представлені на фігурах 56А-56F, демонструють, що форма В тозилату Сполуки 1 починає плавитися при ~ 183 °С, продовжує плавитися при ~ 194 °С і є не повністю розплавленою до 200 °С.

Ізотерма ДСП (Фігура 55) демонструє приріст/втрату маси близько ~ 0,9 % в ході експерименту з сорбції/десорбції (ВВ = 5 % - 95 %).

15

ЗАГАЛЬНІ СПОСОБИ ВВЕДЕННЯ

Введення кристалічних сольових форм Сполуки 1 або їх фармацевтично прийнятних солей в чистому вигляді або у відповідній фармацевтичній композиції можна здійснювати за допомогою будь-якого з прийнятих способів введення або агентів для аналогічних цілей. Таким чином, введення може здійснюватися, наприклад, перорально, назально, парентерально (внутрішньовенно, внутрішньом'язово або підшкірно), місцево, трансдермально, інтравагінально, внутрішньоміхурово, інтрацистемально або ректально, у формі твердого, напівтвердого, ліофілізованого порошку або рідкої дозованої форми, такої як, наприклад, таблетки, супозиторії, пілюлі, м'які еластичні та тверді желатинові капсули, порошки, розчини, суспензії аерозолі тощо, переважно в одиничних дозованих формах, придатних для простого введення точних дозувань.

20

25

Композиції будуть включати звичайний фармацевтичний наповнювач і кристалічну форму солі Сполуки 1 в якості активного агента, і, крім того, можуть включати інші лікарські засоби, фармацевтичні засоби, допоміжні речовини, ад'юванти тощо. Композиції за цим винаходом можна використовувати в комбінації з протираковими або іншими засобами, які зазвичай вводять пацієнту, який підлягає лікуванню від раку. Ад'юванти включають агенти, що консервують, змочують, суспендують, підсолоджують, ароматизують, парфюмерні, емульгують і дозують. Запобігання дії мікроорганізмів може бути забезпечено різними антибактеріальними і протигрибковими агентами, наприклад, парабенами, хлорбутанолом, фенолом, сорбіновою кислотою, тощо. Також може бути бажаним включити ізотонічні агенти, наприклад, цукри, хлорид натрію тощо. Пролонговане всмоктування ін'єкційної лікарської форми може бути досягнуто за рахунок використання агентів, що затримують всмоктування, наприклад, моностеарату алюмінію і желатину.

30

35

За бажання фармацевтична композиція за цим винаходом може також містити незначні кількості допоміжних речовин, як-от змочувальні або емульгуючі агенти, рН-буферні агенти, антиоксиданти і т.п., як-от, наприклад, лимонна кислота, сорбітан, монолаурат, олеат триетаноламіну, бутильований гідрокситолуен, тощо.

40

Композиції, придатні для парентеральної ін'єкції, можуть включати фізіологічно прийнятні стерильні водні або неводні розчини, дисперсії, суспензії або емульсії та стерильні порошки для розріджування в стерильних розчинах або дисперсіях для ін'єкцій. Приклади придатних водних і неводних допоміжних речовин, розріджувачів, розчинників або носіїв включають воду, етанол,

45

полііоли (пропіленгліколь, поліетиленгліколь, гліцерин тощо), їх придатні суміші, рослинні олії (як-от оливкова олія) і органічні естери для ін'єкцій, як-от етилолеат. Належну текучість можна підтримувати, наприклад, шляхом застосування матеріалів для покриття, як-от лецитин, шляхом підтримки необхідного розміру частинок у разі дисперсії й шляхом застосування

поверхнево-активних речовин.

Одним переважним шляхом введення є пероральне введення з використанням зручного режиму щоденного дозування, який можна регулювати в залежності від тяжкості хворобливого стану, що підлягає лікуванню.

Тверді лікарські форми для перорального введення включають капсули, таблетки, пігулки, порошки та гранули. У таких твердих лікарських формах активна сполука змішується щонайменше з однією інертною звичайною допоміжною речовиною, такою як цитрат натрію або дикальційфосфат, або (а) наповнювачами або розріджувачами, такими як, наприклад, крохмалі, лактоза, сахароза, глюкоза, маніт та крем, (b) зв'язувальними, як, наприклад, похідні целюлози, крохмаль, альгінати, желатин, полівінілпіролідон, сахароза та аравійська камедь, (c) зволожувачами, такими, як наприклад, гліцерин, (d) розпушувачами, такими як, наприклад, агар-агар, карбонат кальцію, картопляний крохмаль або крохмаль тапіоки, альгінова кислота, кроскармелоза натрію, складні силікати та карбонат натрію, (e) уповільнювачами розчинення, такими як, наприклад, парафін, (f) прискорювачами всмоктування, такими як, наприклад, четвертинні амонієві сполуки, (g) змочувальними агентами, такими як, наприклад, цетиловий спирт, моностеарат гліцерину, магнію стеарат і подібними (h) адсорбентами, такими як, наприклад, каолін і бентоніт, та (i) змащувальними речовинами, як наприклад, тальк, стеарат кальцію, магнію стеарат, тверді поліетиленгліколі, лаурилсульфат натрію або їх суміші. У випадку капсул, таблеток і пігулок дозовані форми також можуть містити буферні агенти.

Тверді лікарські форми, як описано вище, можуть бути приготовані з покриттями та оболонками, як-от ентросолубильні покриття та інші, добре відомі в області фармацевтичних препаратів. Вони можуть містити заспокійливі агенти, а також можуть мати таку композицію, щоб вивільняти активну сполуку або сполуки певної частини кишкового тракту уповільненим чином. Прикладами вбудованих композицій, які можна використовувати, є полімерні речовини і воски. Активні сполуки також можуть бути в мікроінкапсульованій формі, якщо прийнятно, з одним або декількома з вищезгаданих наповнювачів.

Рідкі лікарські форми для перорального введення включають фармацевтично прийнятні емульсії, розчини, суспензії, сиропи й еліксири. Такі лікарські форми отримують, наприклад, розчиненням, диспергуванням тощо кристалічної сольової форми Сполуки 1 та необов'язково фармацевтичних ад'ювантів у допоміжній речовині, як-от, наприклад, вода, фізіологічний розчин, водна декстроза, гліцерин, етанол тощо; солубілізуючі агенти та емульгатори, як-от, наприклад, етиловий спирт, ізопропіловий спирт, етилкарбонат, етилацетат, бензиловий спирт, бензилбензоат, пропіленгліколь, 1,3-бутиленгліколь та диметилформамід; олії, зокрема бавовняна олія, арахісова олія, олія зародків кукурудзи, оливкова олія, рицинова олія та кунжутна олія, гліцерин, тетрагідрофурфуриловий спирт, поліетиленгліколі та естери жирних кислот сорбітану; або суміші цих речовин, тощо з утворенням розчину або суспензії.

Суспензії, на додаток до активних сполук, можуть містити суспендуючі агенти, як-от, наприклад, етоксильовані ізостеарилові спирти, поліоксиетиленсорбіт, та естери сорбіту, мікрокристалічну целюлозу, метагідроксид алюмінію, бентоніт, агар-агар і трагакант, або суміші цих речовин, тощо.

Композиції для ректального введення являють собою, наприклад, супозиторії, які можуть бути приготовані шляхом змішування сполук за цим винаходом з, наприклад, придатними не подразнюючими допоміжними речовинами або наповнювачами, як-от масло какао, поліетиленгліколь або віск для супозиторіїв, який є твердим при звичайних температурах, але рідким при температурі тіла і тому плавиться, перебуваючи у відповідній порожнині тіла та вивільняє в ній активний компонент.

Лікарські форми для місцевого введення сполуки за цим винаходом включають мазі, порошки, спреї та інгалятори. Активний компонент змішують у стерильних умовах з фізіологічно прийнятним наповнювачем та будь-якими консервантами, буферами або пропелентами за необхідності. Офтальмологічні композиції, очні мазі, порошки, розчини також розглядаються як такі, що входять в обсяг цього винаходу.

Зазвичай, залежно від передбачуваного способу введення, фармацевтично прийнятні композиції будуть містити близько 1 % до близько 99 % за масою кристалічної сольової форми Сполуки 1 та від 99 % до 1 % за масою придатного фармацевтичного наповнювача. В одному прикладі композиція міститиме від близько 5 % до близько 75 % за масою кристалічної сольової форми Сполуки 1, а решта є придатними фармацевтичними наповнювачами.

Фактичні методи приготування таких лікарських форм відомі або будуть очевидні спеціалістам у цій галузі; наприклад, див. Remington's Pharmaceutical Sciences, 21st Ed., (Lippincott, Williams and Wilkins Philadelphia, PA, 2006). У будь-якому випадку композиція для введення буде містити терапевтично ефективну кількість кристалічної сольової форми Сполуки 1 для лікування захворювання відповідно до ідей цього винаходу.

Кристалічні сольові форми Сполуки 1 вводять у терапевтично ефективній кількості, яка буде варіюватися в залежності від безлічі факторів, включно з активністю Сполуки 1, метаболічною стабільністю та тривалістю дії Сполуки 1, віком, масою тіла, загальним станом здоров'я, статтю, дієтою, режимом та часом введення, швидкістю виведення, комбінацією ліків, тяжкістю конкретних хворобливих станів та пацієнта, який проходить лікування. Кристалічні сольові форми Сполуки 1 можна вводити пацієнту при рівнях доз у діапазоні від близько 0,1 до близько 1000 мг на день. Для нормальної дорослої людини з масою тіла близько 70 кілограмів у якості прикладу можна навести дозування в діапазоні від близько 0,01 до близько 100 мг на кілограм маси тіла на день. Однак конкретне використовуване дозування може змінюватись. Наприклад, дозування може залежати від низки факторів, включно з потребами пацієнта, тяжкістю стану, який лікують, та фармакологічною активністю використовуваної сполуки. Визначення оптимальних дозувань для конкретного пацієнта добре відоме спеціалістам у цій галузі.

Комбінована терапія

Кристалічна сольова форма Сполуки 1, розкрита в цьому документі, може вводиться у вигляді монотерапії або в комбінації ("спільно вводиться") з одним або декількома додатковими видами терапії для лікування захворювання або розладу, наприклад, захворювання або розладу, пов'язаного з гіперпроліферацією, такого як рак. Способи лікування, які можна використовувати у поєднанні з розкритим у цьому документі сполукою, включають: (i) хірургічне втручання; (ii) променевою терапію (наприклад, гамма-випромінювання, нейтронна променева терапія, електронна променева терапія, протонна терапія, брахітерапія та системні радіоактивні ізотопи); (iii) ендокринну терапію; (iv) ад'ювантну терапію, імунотерапію, терапію CAR T-клітинами; та (v) інші хіміотерапевтичні агенти.

Термін "спільно вводяться" ("спільне введення") стосується або одночасного введення, або будь-якого способу роздільного послідовного введення кристалічної сольової форми Сполуки 1, розкритої в цьому документі, та додаткового активного фармацевтичного інгредієнта або інгредієнтів, включно з цитотоксичними агентами і променевою терапією. Якщо введення не є одночасним, сполуки вводяться в безпосередній часовій близькості одна від одної. Крім того, не має значення, чи вводяться сполуки в одній і тій самій лікарській формі, наприклад, одну сполуку можна вводити місцево, а іншу сполуку можна вводити перорально.

Зазвичай будь-який агент, що має активність проти захворювання або стану, яке лікується, може вводиться спільно. Приклади таких агентів для лікування раку можна знайти, наприклад, на сайті <https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/drugs> (останнє відвідування 22 січня 2019 року) та у загальнодоступних джерелах, як-от Cancer Principles and Practice of Oncology by V. T. Devita and S. Hellman (editors), 11th edition (2018), Lippincott Williams & Wilkins Publishers. Спеціаліст у цій галузі техніки зможе визначити, які комбінації агентів будуть корисні, виходячи з конкретних характеристик препаратів та відповідного захворювання.

В одному з варіантів здійснення способу лікування включає спільне введення кристалічної сольової форми Сполуки 1, як описано в цьому документі, та щонайменше одну імунотерапію. Імунотерапія (також звана терапією з модифікатором біологічного відгуку, біологічною терапією, біотерапією, імунотерапією або біологічною терапією) являє собою лікування, при якому частини імунної системи використовуються для боротьби з хворобою. Імунотерапія може допомогти імунній системі розпізнати ракові клітини або посилити реакцію у відповідь проти ракових клітин. Імунотерапія включає активну і пасивну імунотерапію. Активні імунотерапії стимулюють власну імунну систему організму, у той час як пасивні імунотерапії зазвичай використовують компоненти імунної системи, створені поза організмом.

Приклади активної імунотерапії включають, але не обмежуються ними, вакцини, у тому числі протиракові вакцини, пухлинно-клітинні вакцини (аутологічні або алогенні), вакцини на основі дендритних клітин, антигенні вакцини, антиідіотипічні вакцини, ДНК-вакцини, вірусні вакцини або вакцина на основі пухлинно-інфільтруючих лімфоцитів (TIL) з інтерлейкіном-2 (IL-2) або терапію лімфокін-активованими клітинами-кілерами (LAK).

Приклади пасивних імунотерапій включають, але не обмежуються ними, моноклональні антитіла та таргетні терапії, що містять токсини. Моноклональні антитіла включають голі антитіла та кон'юговані моноклональні антитіла (також звані маркованими тегом, міченими або навантаженими антитілами). Голі моноклональні антитіла не мають прикріпленого лікарського засобу або радіоактивного матеріалу, тоді як кон'юговані моноклональні антитіла приєднуються,

наприклад, до хіміотерапевтичного препарату (хіміоміченого), радіоактивній частинці (міченої радіоактивним ізотопом) або токсину (імунотоксину). Приклади таких препаратів з голими моноклональними антитілами включають, але не обмежуються ними, Ритуксимаб (Ритуксан), антитіло проти антигену CD20, що використовується для лікування, наприклад, В-клітинної неходжкінської лімфоми; Трастузумаб (Герцептин), антитіло проти білка HER2, яке використовується для лікування, наприклад, поширеного раку молочної залози; Алемтузумаб (Campath), антитіло проти антигену CD52, яке використовується для лікування, наприклад, В-клітинного хронічного лімфоцитарного лейкозу (В-ХЛЛ); Цетуксимаб (Ербітукс), антитіло проти білка EGFR, яке використовується, наприклад, у комбінації з іринотеканом для лікування, наприклад, поширеного колоректального раку та раку голови та шиї; і Бевацизумаб (Авастин), який являє собою антиангіогенезною терапією, яка діє проти білка VEGF і використовується, наприклад, у комбінації з хіміотерапією для лікування, наприклад, метастатичного колоректального раку. Приклади кон'югованих моноклональних антитілів включають, але не обмежуються ними, мічене радіоактивним ізотопом антитіло Ібритумомаб тіуксетан (Зевалін), яке доставляє радіоактивність безпосередньо до злоякісних В-лімфоцитів і використовується для лікування, наприклад, В-клітинної неходжкінської лімфоми; радіоактивно мічене антитіло Тозитумомаб (Бексар), яке використовується для лікування, наприклад, деяких типів неходжкінської лімфоми; та імунотоксин Гемтузумаб озогаміцин (Мілотарг), який містить каліхеаміцин та використовується для лікування, наприклад, гострого мієлогенного лейкозу (AML). BL22 являє собою кон'юговане моноклональне антитіло для лікування, наприклад, волосатоклітинного лейкозу, імунотоксини для лікування, наприклад, лейкозів, лімфом і пухлин головного мозку, і радіоактивно мічені антитіла, такі як OncoScint, наприклад, для колоректального раку та раку яєчників і ProstaScint, наприклад, при раку простати.

Додаткові приклади терапевтичних антитілів, які можна використовувати, включають, але не обмежуються ними, HERCEPTIN™ (Трастузумаб) (Genentech, Calif), який являє собою гуманізоване моноклональне антитіло проти HER2 для лікування пацієнтів із метастатичним раком молочної залози; REOPRO.RTM. (абциксимаб) (Centocor), який являє собою рецептор проти глікопротеїну IIb/IIIa на тромбоцитах для запобігання утворення згустків; ZENAPAX™ (даклізумаб) (Roche Pharmaceuticals, Швейцарія), який являє собою імунодепресивне гуманізоване моноклональне антитіло проти CD25 для запобігання гострого відторгнення ниркового алотрансплантату; PANOREX™, який являє собою мишаче антитіло IgG2a проти антигену клітинної поверхні 17-1A (Glaxo Wellcome/Centocor); BEC2, який являє собою мишаче антиідіотипове (Gd3епітоп) антитіло IgG (ImClone System); IMC-C225, який є химерним антитілом IgG проти EGFR (система ImClone); VITAXIN™, який являє собою гуманізоване антитіло проти інтегрину альфа V бета 3 (Applied Molecular Evolution / MedImmune); Campath 1H/LDP-03, яке являє собою гуманізоване антитіло IgG1 проти CD52 (Leukosite); Smart M195, яке являє собою гуманізоване антитіло IgG проти CD33 (Protein Design Lab/Kanebo); RITUXAN™, який являє собою химерне антитіло IgG1 проти CD20 (IDEC Pharm/Genentech, Roche/Zettyaku); LYMPHOCIDE™, який являє собою гуманізоване антитіло IgG проти CD22 (Immunomedics); LYMPHOCIDE™ Y-90 (Immunomedics); Лімфоскан (мічений Tc-99m; радіовізуалізація; Immunomedics); Nuvion (проти CD3; Protein Design Labs); CM3 являє собою гуманізоване антитіло проти ICAM3 (ICOS Pharm); IDEC-114 є приматизованим антитілом проти CD80 (IDEC Pharm/Mitsubishi); ZEVALIN™ являє собою мишаче антитіло з радіоактивною міткою проти CD20 (IDEC/Schering AG); IDEC-131 являє собою гуманізоване антитіло проти CD40L (IDEC/Eisai); IDEC-151 являє собою приматизоване антитіло проти CD4 (IDEC); IDEC-152 являє собою приматизоване антитіло проти CD23 (IDEC/Seikagaku); SMART anti-CD3 являє собою гуманізоване антитіло IgG проти CD3 (Protein Design Lab); 5G1.1 являє собою гуманізоване антитіло проти фактора комплементу 5 (C5) (Alexion Pharm); D2E7 являє собою гуманізоване антитіло проти TNF-альфа (CAT/BASF); CDP870 являє собою гуманізоване антитіло проти TNF-альфа. Fab-фрагмент (Celltech); IDEC-151 являє собою приматизоване антитіло IgG1 проти CD4 (IDEC Pharm/SmithKline Beecham); MDX-CD4 являє собою людське антитіло IgG проти CD4 (Medarex/Eisai/Genmab); CD20-sreptavidin (+біотин-ітрій 90; NeoRx); CDP571 являє собою гуманізоване антитіло проти TNF-альфа. Антитіло IgG4 (Celltech); LDP-02 являє собою гуманізоване антитіло проти альфа4 бета7 (LeukoSite/Genentech); ОртоКлон OKT4A являє собою гуманізоване антитіло IgG проти CD4 (Орто Біотек); ANTOVA™ являє собою гуманізоване антитіло IgG проти CD40L (Biogen); ANTEGREN™ являє собою гуманізоване антитіло IgG проти VLA-4 (Elan); та CAT-152 являє собою людське антитіло проти TGF-бета₂ (Cambridge Ab Tech). Решта представлені в наступних параграфах.

Імунотерапія, яку можна використовувати в комбінації з кристалічною сольовою формою Сполуки 1, як описано в цьому документі, включає ад'ювантну імунотерапію. Приклади

включають цитокіни, такі як гранулоцитарно-макрофагальний колонієстимулюючий фактор (GM-CSF), гранулоцитарно-колонієстимулюючий фактор (G-CSF), запальний білок макрофагів (MIP)-1-альфа, інтерлейкіни (включно з IL-1, IL-2, IL-4, IL-6, IL-7, IL-12, IL-15, IL-18, IL-21 та IL-27), фактори некрозу пухлини (включно з TNF-альфа) та інтерферони (включно з IFN-альфа, IFN-бета та IFN-гама); гідроксид алюмінію (alum); Бацила Кальмета-Герена (БЦЖ); Гемоціанін лімфи равлика (KLH); Неповний ад'ювант Фрейнд (IFA); QS-21; ДЕТОКС; Левамизол; та Динітрофеніл (DNP) та їх комбінації, такі як комбінації інтерлейкінів, наприклад IL-2, з іншими цитокінами, такими як IFN-альфа.

У різних варіантах здійснення кристалічну сольову форму Сполуки 1 можна комбінувати з імунологічною терапією та/або імунологічним терапевтичним агентом. У різних варіантах здійснення імунологічна терапія та/або імунологічний терапевтичний агент можуть включати одне або більше з такого: адаптивне перенесення клітин, інгібітор ангиогенезу, терапію бацилою Кальмета-Герена, біохіміотерапію, протиракову вакцину, Т-клітинну терапію з химерним антигенним рецептором (CAR), цитокінову терапію, генну терапію, модулятор імунних контрольних точок, імунокон'югат, радіокон'югат, терапію онколітичним вірусом або таргетну лікарську терапію. Імунологічна терапія або імунологічний терапевтичний агент у сукупності згадується в цьому документі як "імунотерапевтичний агент".

У цьому розкритті запропонований спосіб запобігання, лікування, зменшення, інгібування або контролю неоплазії, пухлини або раку у суб'єкта, який потребує цього, що включає введення терапевтично ефективної кількості кристалічної сольової форми Сполуки 1 у комбінації з імунотерапевтичним агентом. В одному необмежувальному варіанті здійснення спосіб включає введення терапевтично ефективної кількості комбінації, що містить кристалічну сольову форму Сполуки 1, у комбінації з імунотерапевтичним агентом. У різних варіантах здійснення комбінація забезпечує кооперативний ефект, адитивний ефект або синергетичний ефект у зниженні кількості ракових клітин при лікуванні комбінацією порівняно з кожним видом лікування окремо. У деяких варіантах здійснення введення терапевтично ефективної кількості комбінації, що включає кристалічну сольову форму Сполуки 1 та імунотерапевтичний агент, призводить до синергічної протипухлинної активності та/або протипухлинної активності, яка є сильнішою, ніж адитивний ефект введення кристалічної сольової форми Сполуки 1 або одного імунотерапевтичного агента.

Ракові пухлини людини несуть у собі численні генетичні та епігенетичні зміни, породжуючи неоантигени, які потенційно розпізнаються імунною системою (Sjoblom et al. (2006) Science 314:268-74). Адаптивна імунна система, яка складається з Т- і В-лімфоцитів, має потужний протираковий потенціал із широкою здатністю та винятковою специфічністю для відповіді на різні пухлинні антигени. Крім того, імунна система демонструє значну пластичність і компонент пам'яті. Успішне використання всіх цих властивостей адаптивної імунної системи зробило б імунотерапію унікальною серед усіх методів лікування раку.

У цьому розкритті запропонована комбінація кристалічної сольової форми Сполуки 1 та імунотерапевтичного агента. Ці ілюстративні комбінації можна використовувати для лікування суб'єкта, який страждає на рак. У різних варіантах здійснення імунотерапевтичні агенти, які знаходять застосування в цих композиціях, складах і способах, можуть включати один або більше агентів або терапій, включно з адаптивним перенесенням клітин, інгібіторами ангиогенезу, терапією бацилою Кальмета-Герена, біохіміотерапією, протираковою вакциною, Т-клітинною терапією з химерним антигенним рецептором (CAR), цитокіною терапією, генною терапією, модулятором імунних контрольних точок, наприклад, інгібітором імунних контрольних точок, імунокон'югатом, радіокон'югатом, терапією онколітичним вірусом або таргетною лікарською терапією.

У деяких варіантах здійснення цього розкриття терапевтично ефективна комбінація включає кристалічну сольову форму Сполуки 1 та імунотерапевтичний агент. У різних пов'язаних варіантах здійснення кристалічна сольова форма Сполуки 1 посилює активність імунотерапевтичного агента.

У певних варіантах здійснення кожного з вищезгаданих аспектів, а також інших аспектів та варіантів здійснення, описаних в інших розділах цього документа, імунотерапевтичний агент посилює активність кристалічної сольової форми Сполуки 1 за цим винаходом.

У певних варіантах здійснення кожного з вищезгаданих аспектів, а також інших аспектів та варіантів здійснення, описаних в інших розділах цього документа, кристалічна сольова форма Сполуки 1 та імунотерапевтичний агент діють синергетично. У різних варіантах здійснення, описаних у цьому документі, ілюстративний імунотерапевтичний агент являє собою модулятор імунних клітин (наприклад, Т-клітин, дендритних клітин, натуральних клітин-кілерів і т.п.), вибраний з агоніста або активатора костимулюючої молекули, при цьому модулятор являє

собою моноклональне антитіло, біспецифічне антитіло, що містить одну або більше антигензв'язуючих фрагментів імунних контрольних точок, триспецифічне антитіло або полівалентне антитіло/злитий білок/конструкцію, що взаємодіють з імунними клітинами, відомі в цій галузі техніки. У деяких варіантах здійснення імунотерапевтичний агент може являти собою антитіло, яке модулює костимулюючу молекулу, зв'язується з антигеном на поверхні імунної клітини або ракової клітини. У кожному з цих різних варіантів здійснення модулятор антитіла може являти собою моноклональне антитіло, поліклональне антитіло, біспецифічне антитіло, антитіло в триспецифічному або мультиспецифічному форматі, злитий білок або його фрагмент, наприклад, діатіло, одноланцюгове (sc) діатіло (scFv)2, мініантитіло, мінітіло, барназа-барстар, scFv-Fc, sc(Fab)2, тримірну конструкцію антитіла, конструкцію антитіла триатіла, конструкцію антитіла тримертіла, конструкцію антитіла тритіла, конструкцію антитіла-колатіла, конструкцію антитіла (scFv-TNFa)3 або F(ab)3/DNL.

У певних варіантах здійснення кожного з вищезгаданих аспектів, а також інших аспектів та варіантів здійснення, описаних в інших розділах цього документа, імунотерапевтичний агент являє собою засіб, що модулює імунні відповіді, наприклад, інгібітор контрольної точки або агоніст контрольної точки. У деяких варіантах здійснення імунотерапевтичний агент являє собою засіб, що посилює протипухлинні імунні відповіді. У деяких варіантах здійснення імунотерапевтичний агент являє собою засіб, що посилює клітинний імунітет. У деяких варіантах здійснення імунотерапевтичний агент являє собою засіб, що посилює активність Т-клітин. У деяких варіантах здійснення імунотерапевтичний агент являє собою засіб, що посилює активність цитолітичних Т-клітин (CTL).

У деяких варіантах здійснення способи лікування за цим винаходом можуть включати введення кристалічної сольової форми Сполуки 1 в комбінації з молекулою, наприклад, зв'язувальним агентом, наприклад, антитілом або його функціональним фрагментом, який модулює (активує або пригнічує) білок контрольної точки. Інгібітор контрольної точки може являти собою будь-яку молекулу, засіб, лікування та/або спосіб інгібування імунної контрольної точки та/або стимуляції інгібітора імунної контрольної точки, наприклад, шляхом стимуляції внутрішнього інгібітора імунної контрольної точки; інгібування фактора транскрипції, що бере участь в експресії імунної контрольної точки; та/або спільної дії з деяким додатковим зовнішнім фактором. Наприклад, інгібітор контрольної точки може включати лікування, яке інгібує фактори транскрипції, що беруть участь в експресії генів контрольних точок імунної відповіді, або сприяє експресії факторів транскрипції для генів-супресорів пухлин, наприклад, BACH2 (Luan et al., (2016). *Transcription Factors and Checkpoint Inhibitor Expression with Age: Markers of Immunosenescence*. Blood, 128(22), 5983). Більше того, інгібітор контрольних точок може пригнічувати транскрипцію генів імунних контрольних точок; модифікацію та/або процесинг мРНК імунних контрольних точок; трансляцію білків імунних контрольних точок; та/або молекули, що беруть участь в імунітеті або шляху імунних контрольних точок, наприклад, фактори транскрипції PD-1, як-от HIF-1, STAT3, NF-κB і AP-1, або активації загальних онкогенних шляхів, як-от JAK/STAT, RAS/ERK, або PI3K/AKT/mTOR (Zerdes et al., Genetic, transcriptional and post-translational regulation of the programmed death protein ligand 1 in cancer: biology and clinical correlations, *Oncogene* volume 37, pages 4639–4661 (2018), розкриття якої включено в цей документ за допомогою посилання в повному обсязі).

Інгібітори контрольних точок можуть включати в себе види лікування, молекули, засоби та/або способи, які регулюють імунні контрольні точки на рівні транскрипції, наприклад, з використанням спільної супресії шляху РНК-інтерференції та/або посттранскрипційного сайленсингу генів (PTGS) (наприклад, мікроРНК, міРНК, сайленсинг-РНК, мала інтерферуюча РНК або коротка інтерферуюча РНК (кіРНК)). Було показано, що транскрипційна регуляція молекул контрольних точок включає *mir-16*, який, як було показано, націлений на 3'UTR мРНК контрольних точок CD80, CD274 (PD-L1) і CD40 (Leibowitz et al., *Post-transcriptional regulation of immune checkpoint genes by mir-16 in melanoma*, *Annals of Oncology* (2017) 28; v428-v448). Також було показано, що *mir-33a* залучений у регуляцію експресії PD-1 у випадках аденокарциноми легені (Boldini et al., *Role of microRNA-33a in regulating the expression of PD-1 in lung adenocarcinoma*, *Cancer Cell Int.* 2017; 17: 105, розкриття якої включено в цей документ за допомогою посилання в повному обсязі).

Т-клітинно-специфічні химери аптамер-міРНК були запропоновані в якості високоспецифічного способу інгібування молекул у шляху імунних контрольних точок (Hossain et al., *The aptamer-siRNA conjugates: reprogramming T cells for cancer therapy*, *Ther. Deliv.* 2015 Jan; 6(1): 1–4, розкриття якої включено в цей документ шляхом посилання в повному обсязі).

В якості альтернативи учасників шляху імунних контрольних точок можна інгібувати за допомогою лікування, яке впливає на асоційовані шляхи, наприклад, метаболізм. Наприклад,

надмірна кількість проміжної сполуки гліколітичного пірувату в мітохондріях із макрофагів CAD сприяла експресії PD-L1 внаслідок індукції сигнального шляху за участю кісткового морфогенетичного білка 4/фосфорильованого SMAD1/5/регуляторного фактора IFN 1 (BMP4/p-SMAD1/5/IRF1). Відповідно, застосування видів лікування, які модулюють метаболічний шлях, може призводити до подальшої модуляції імунітету шляху контрольної точки PD-1/PD-L1 (Watanabe et al., Pyruvate controls the checkpoint inhibitor PD-L1 and suppresses T cell immunity, J Clin Invest. 2017 Jun 30; 127(7): 2725–2738).

Імунітет відносно контрольних точок можна регулювати за допомогою онколітичних вірусів, які селективно реплікуються в пухлинних клітинах та індують гострі імунні відповіді в пухлинному мікрооточенні, тобто, діючи як генетичні вектори, що несуть специфічні засоби (наприклад, антитіла, міРНК, кіРНК і т.п.) до ракових клітин і впливаючи на їх онколіз та секрецію цитокінів та хемокінів для синергізму з інгібуванням імунних контрольних точок (Shi et al., Cancer Immunotherapy: A Focus on the Regulation of Immune Checkpoints, Int J Mol Sci. 2018 May; 19(5): 1389). На даний час проводяться клінічні випробування, в яких в якості інгібіторів контрольних точок використовують такі віруси: поліовірус, вірус кору, аденовіруси, поксвіруси, вірус простого герпесу (HSV), віруси Коксакі, реовірус, вірус ньюкаслської хвороби (NDV), T-VEC (вірус герпес, кодований GM-CSF (гранулоцитарно-макрофагальним колонієстимулюючим фактором)) і H101 (Shi et al., вище).

Інгібітори контрольних точок можуть функціонувати на трансляційному рівні імунітету контрольних точок. Трансляція мРНК в білок являє собою основну подію в регуляції експресії генів, тому інгібування трансляції імунних контрольних точок являє собою спосіб, за допомогою якого можна інгібувати шлях імунних контрольних точок.

Інгібування шляху імунних контрольних точок може відбуватися на будь-якій стадії процесу трансляції імунних контрольних точок. Наприклад, лікарські засоби, молекули, агенти, види лікування та/або способи можуть інгібувати процес ініціації (при цьому рибосомна субодинаця 40S рекрутується до 5'-кінця мРНК і сканує 5'UTR мРНК у напрямку до її 3'-кінця. Інгібування може відбуватися шляхом націлювання на антикодон ініціатора метіонін-транспортуючої РНК (тРНК) (Met-тРНКi), спарювання його основ зі стартовим кодоном або рекрутингу субодинаці 60S для ініціації елонгації і послідовного додавання амінокислот в трансляцію генів, специфічних для імунних контрольних точок. В якості альтернативи інгібітор контрольних точок може інгібувати контрольні точки на рівні трансляції, запобігаючи утворенню потрібного комплексу (TC), тобто еукаріотичного фактора ініціації (eIF) 2 (або однієї або більше його субодинаць α , β і γ); GTP; і Met-тРНКi.

Інгібування контрольних точок може відбуватися за допомогою дестабілізації eIF2 α шляхом виключення його фосфорилування за допомогою протеїнкінази R (PKR), PERK, GCN2 або HRI або шляхом виключення асоціації TC з субодинацею 40S рибосоми і/або іншими факторами ініціації, таким чином запобігаючи утворенню преініціуючого комплексу (PIC); інгібування комплексу eIF4F і/або його кеп-зв'язувального білка eIF4E, каркасного білка eIF4G або гелікази eIF4A. Способи, в яких описано трансляційний контроль раку, обговорюються в публікації Truitt et al., New frontiers in translational control of the cancer genome, Nat Rev Cancer. 2016 Apr 26; 16(5): 288–304, розкриття якої включено в цей документ шляхом посилання в повному обсязі.

Інгібітори контрольних точок можуть також включати види лікування, молекули, засоби та/або способи, які регулюють імунні контрольні точки на клітинному і/або білковому рівні, наприклад, шляхом інгібування рецептора імунних контрольних точок. Інгібування контрольних точок може відбуватися внаслідок застосування антитіл, фрагментів антитіл, антигензв'язувальних фрагментів, малих молекул та/або інших лікарських засобів, агентів, видів лікування та/або способів.

Імунні контрольні точки стосуються інгібуючого шляху в імунній системі, які відповідають за підтримання автотолерантності і модуляцію ступеню відповіді імунної системи для зведення до мінімуму пошкодження периферичних тканин. Однак пухлинні клітини можуть також активувати контрольні точки імунної системи для зниження ефективності імунної відповіді ("блокувати" імунну відповідь) відносно пухлинних тканин. На відміну від більшості протиракових засобів, інгібітори контрольних точок не націлені безпосередньо на пухлинні клітини, а скоріше націлені на рецептори лімфоцитів або їх ліганди для посилення ендогенної протипухлинної активності імунної системи. (Pardoll, 2012, Nature Reviews Cancer 12:252-264).

У деяких варіантах здійснення імунотерапевтичний агент являє собою модулятор активності PD-1, модулятор активності PD-L1, модулятор активності PD-L2, модулятор активності CTLA-4, модулятор активності CD28, модулятор активності CD80, модулятор активності CD86, модулятор активності 4-1BB, модулятор активності OX40, модулятор активності KIR, модулятор активності Tim-3, модулятор активності LAG3, модулятор активності CD27, модулятор

активності CD40, модулятор активності GITR, модулятор активності TIGIT, модулятор активності CD20, модулятор активності CD96, модулятор активності IDO1, цитокін, хемокін, інтерферон, інтерлейкін, лімфокін, представник сімейства факторів некрозу пухлин (TNF) або імуностимулюючий олігонуклеотид. У деяких варіантах здійснення модулятор імунних контрольних точок, тобто, інгібітор або антагоніст, або активатор або агоніст, являє собою, наприклад, модулятор CD28, модулятор 4-1BB, модулятор OX40, модулятор CD27, модулятор CD80, модулятор CD86, модулятор CD40 або модулятор GITR, модулятор Lag-3, модулятор 41BB, модулятор LIGHT, модулятор CD40, модулятор GITR, модулятор TGF-бета, модулятор TIM-3, модулятор SIRP-альфа, модулятор TIGIT, модулятор VSIG8, модулятор BTLA, модулятор SIGLEC7, модулятор SIGLEC9, модулятор ICOS, модулятор B7H3, модулятор B7H4, модулятор FAS та/або модулятор BTNL2. У деяких варіантах здійснення імунотерапевтичний агент являє собою модулятор імунних контрольних точок, як описано вище (наприклад, антитіло-модулятор імунних контрольних точок, яке може бути представлено у формі моноклонального антитіла, біспецифічного антитіла, що містить один або більше антигензв'язуючих фрагментів імунних контрольних точок, триспецифічного антитіла, або мультівалентного антитіла/злитого білка/конструкції, що взаємодіють з імунними клітинами, відомими в цій області техніки).

У деяких варіантах здійснення імунотерапевтичний агент являє собою засіб, що інгібує активність PD-1. У деяких варіантах здійснення імунотерапевтичний агент являє собою засіб, який інгібує активність PD-L1 і/або PD-L2. У деяких варіантах здійснення імунотерапевтичний агент являє собою засіб, що інгібує активність CTLA-4. У деяких варіантах здійснення імунотерапевтичний агент являє собою засіб, який інгібує активність CD80 і/або CD86. У деяких варіантах здійснення імунотерапевтичний агент являє собою засіб, який інгібує активність TIGIT. У деяких варіантах здійснення імунотерапевтичний агент являє собою засіб, який інгібує активність KIR. У деяких варіантах здійснення імунотерапевтичний агент являє собою засіб, який посилює або стимулює активність активуючих рецепторів імунних контрольних точок.

PD-1 (також відомий як білок запрограмованої клітинної загибелі 1, CD279, PDCD1) являє собою рецептор клітинної поверхні, що відіграє критичну роль в регулюванні балансу між стимулюючими і інгібуючими сигналами в імунній системі і підтриманні периферичної толерантності (Ishida, Y et al. 1992 EMBO J. 11 3887; Kier, Mary E et al. 2008 Annu Rev Immunol 26 677-704; Okazaki, Taku et al. 2007 International Immunology 19 813-824). PD-1 являє собою інгібуючий представник суперсімейства імуноглобулінів, гомологічний CD28. Структура PD-1 являє собою мономерний трансмембранний білок 1-го типу, що складається з одного позаклітинного варіабельного домену, подібного варіабельній області імуноглобуліну, і цитоплазматичного домену, що містить імунорецепторний інгібуючий мотив на основі тирозину (ITIM) і імунорецепторний мотив перемикування на основі тирозину (ITSM). Експресія PD-1 індукується на Т-клітинах, В-клітинах, природних клітинах-кілерах (NK) і моноцитах, наприклад, при активації лімфоцитів за допомогою передачі сигналів за участю Т-клітинного рецептора (TCR) або В-клітинного рецептора (BCR) (Kier, Mary E et al. 2008 Annu Rev Immunol 26 677-704; Agata, Y et al 1996 Int Immunol 8 765-72). PD-1 являє собою рецептор лігандів CD80, CD86, PD-L1 (B7-H1, CD274) і PD-L2 (B7-DC, CD273), які є представниками сімейства B7, що експресуються на клітинній поверхні (Freeman, Gordon et al. 2000 J Exp Med 192 1027; Latchman, Y et al. 2001 Nat Immunol 2: 261) При взаємодії з лігандом PD-1 рекрутує фосфатази, як-от SHP-1 і SHP-2, в свої внутрішньоклітинні мотиви тирозину, які згодом дефосфорилують ефекторні молекули, активовані передачею сигналів за участю TCR або BCR (Chemnitz, J et al. 2004 J Immunol 173: 945-954; Riley, James L 2009 Immunological Reviews 229: 114-125). Таким чином, PD-1 передає інгібуючі сигнали Т- і В-клітинам тільки тоді, коли він задіяний одночасно з TCR або BCR.

Було продемонстровано, що PD-1 пригнічує відповіді ефекторних Т-клітин за допомогою як внутрішніх, так і зовнішніх функціональних механізмів клітини. Інгібуюча передача сигналів за допомогою PD-1 викликає стан несприйнятливості в Т-клітинах, в результаті чого клітини не можуть клонально розмножуватися або продукувати оптимальні рівні ефекторних цитокінів. PD-1 може також індукувати апоптоз у Т-клітинах завдяки своїй здатності інгібувати сигнали виживання в результаті коstimуляції, що призводить до зниження експресії основних антиапоптотичних молекул, як-от Bcl-XL (Kier, Mary E et al., 2008 Annu Rev Immunol. 26: 677-704). На додаток до цих прямих ефектів нещодавні публікації вказують на те, що PD-1 бере участь у пригніченні ефекторних клітин, сприяючи індукції і підтриманню регуляторних Т-клітин (TREG). Наприклад, було показано, що PD-L1, який експресується на дендритних клітинах, діє синергії з TGF- β , сприяючи індукції CD4+FoxP3+TREG з посиленою супресорною функцією (Francisco, Loise M et al., 2009 J Exp Med 206: 3015-3029).

TIM-3 (також відомий як домен Т-клітинного імуноглобуліну і домен 3 муцину, TIM-3, клітинний рецептор 2 вірусу гепатиту А, HAVCR2, HAVcr-2, KIM-3, TIMD-3, TIMD3, Tim-3 і CD366) являє собою однопрохідний мембранний білок I типу з масою ~ 33,4 кДа, який бере участь в імунних реакціях (Sanchez-Fueyo et al., Tim-3 inhibits T helper type 1-mediated auto- and alloimmune responses and promotes immunological tolerance, *Nat. Immunol.* 4: 1093-1101(2003)).

TIM-3 вибірково експресується на Th1-клітинах і фагоцитуючих клітинах (наприклад, макрофагах і дендритних клітинах). Використання міРНК або блокуючого антитіла для зниження експресії TIM-3 людини призвело до підвищеної секреції інтерферону γ (IFN- γ) CD4-позитивними Т-клітинами, що передбачає інгібуючу роль TIM-3 в Т-клітинах людини. Аналіз клінічних зразків, отриманих від пацієнтів з автоімунним захворюванням, не показав відсутності експресії TIM-3 в CD4-позитивних клітинах. Зокрема, рівень експресії TIM-3 нижче, а секреція IFN- γ вище в клонах Т-клітин, отриманих із спинномозкової рідини пацієнтів з розсіяним склерозом, ніж в клонах, отриманих від нормальних здорових людей (Koguchi K et al., *J Exp Med.* 203: 1413-8. (2006)).

TIM-3 являє собою рецептор для ліганду галектину-9, який є представником сімейства галектинів, молекули якого повсюдно експресуються на різних типах клітин і який зв'язує β -галактозид; фосфатидилсерін (PtdSer) (DeKryff et al., T cell/transmembrane, Ig, and mucin-3 allelic variants differentially recognize phosphatidylserine and mediate phagocytosis of apoptotic cells, *J Immunol.* 2010 Feb 15; 184(4): 1918-30); білок 1 групи з високою рухливістю (також відомий як HMGB1, HMG1, HMG3, SBP-1, HMG-1 і бокс-1 групи з високою рухливістю) (Chiba et al., Tumor-infiltrating DCs suppress nucleic acid-mediated innate immune responses through interactions between the receptor TIM-3 and the alarmin HMGB1, *Nat Immunol.* 2012 Sep; 13(9): 832-42); і молекулу 1 клітинної адгезії, пов'язану з раково-ембріональним антигеном (також відома як CEACAM1, BGP, BGP1, BGPI, молекулу 1 клітинної адгезії, пов'язану з раково-ембріональним антигеном) (Huang et al., CEACAM1 regulates TIM-3-mediated tolerance and exhaustion, *Nature.* 2015 Jan 15; 517(7534): 386-90).

BTLA (також відомий як В- і Т- лімфоцитарний атенуатор, BTLA1, CD272 і асоційований з В і Т-лімфоцитами) являє собою однопрохідний мембранний білок I типу з масою ~ 27,3 кДа, який бере участь в інгібуванні лімфоцитів під час імунної відповіді. BTLA конститутивно експресується як в В-, так і в Т-клітинах. BTLA взаємодіє з HVEM (медіатором проникнення вірусу герпесу), представником сімейства рецепторів фактора некрозу пухлини (РФНП) (Gonzalez et al., *Proc Natl. Acad. Sci. USA*, 2005, 102: 1116-21). Взаємодія BTLA, який належить до сімейства CD28 суперсімейства імуноглобулінів, і HVEM, коstimуючого рецептора фактора некрозу пухлини (ФНП) (TNFR), унікально тим, що вона визначає перехресний зв'язок між цими двома сімействами рецепторів. BTLA містить мембранний проксимальний імунорецепторний інгібуючий мотив на основі тирозину (ITIM) і мембранний дистальний мотив перемикання на основі тирозину (ITSM). Порушення ITIM або ITSM анулювало здатність BTLA рекрутувати SHP1 або SHP2, припускаючи, що BTLA рекрутує SHP1 і SHP2 відмінним від PD-1 чином, і обидва мотиви на основі тирозину необхідні для блокування активації Т-клітин. Цитоплазматичний хвіст BTLA також містить третій консервативний тирозиновмісний мотив у цитоплазматичному домені, подібний за послідовністю до сайту рекрутування Grb-2 (YXN). Крім того, фосфорильований пептид, що містить цей N-кінцевий тирозиновий мотив BTLA, може взаємодіяти з GRB2 і субодиноцею p85 PI3K *in vitro*, хоча функціональні ефекти цієї взаємодії залишаються недослідженими *in vivo* (Gavrieli et al., *Biochem. Biophys. Res Commun.* 2003 312, 1236-43). BTLA є рецептором для лігандів PTPN6/SHP-1; PTPN11/SHP-2; TNFRSF14/HVEM; і B7H4.

VISTA (також відомий як V-доменний Ig-супресор активації Т-клітин VSIR, B7-H5, B7H5, GI24, PP2135, SISP1, DD1-альфа, VISTA, C10orf54, відкрита рамка зчитування 54 хромосоми 10, PD-1H і імунорегуляторний рецептор V-сумісності) являє собою однопрохідний мембранний білок I типу з масою близько 33,9 кДа, який бере участь в інгібуванні Т-клітин, диференціюванні ембріональних стовбурових клітин за допомогою інгібування передачі сигналів за участю BMP4 і MMP14-опосередкованої активації MMP2 (Yoon et al., Control of signaling-mediated clearance of apoptotic cells by the tumor suppressor p53, *Science.* 2015 Jul 31; 349(6247): 1261669). VISTA взаємодіє з лігандом VSIG-3 (Wang et al., VSIG-3 as a ligand of VISTA inhibits human T-cell function, *Immunology.* 2019 Jan; 156(1): 74-85).

LAG-3 (також відомий як ген активації лімфоцитів 3, LAG3, CD223 і активуючий лімфоцити 3) являє собою однопрохідний мембранний білок I типу з масою ~ 57,4 кДа, що бере участь у активації лімфоцитів, який також зв'язується з антигенами HLA класу II. LAG-3 є представником супергенного сімейства імуноглобулінів і експресується на активованих Т-клітинах (Huard et al., 1994, *Immunogenetics* 39: 213), NK-клітинах (Triebel et al., 1990, *J. Exp. Med.* 171: 1393-1405),

регуляторних Т-клітинах (Huang et al., 2004, *Immunity* 21: 503-513; Camisaschi et al., 2010, *J Immunol.* 184: 6545-6551; Gagliani et al., 2013, *Nat Med* 19: 739-746) і плазмоцитоїдних дендритних клітинах (DC) (Workman et al., 2009 *J Immunol* 182: 1885-1891). LAG-3 являє собою мембранний білок, який кодується геном, розташованим на хромосомі 12, і є структурно і генетично зв'язаний з CD4. Аналогічно до CD4, LAG-3 може взаємодіяти з молекулами МНС класу II на поверхні клітини (Baixeras et al., 1992, *J. Exp. Med.* 176: 327-337; Huard et al., 1996, *Eur. J. Immunol.* 26: 1180-1186). Було висловлено припущення, що пряме зв'язування LAG-3 з МНС класу II відіграє роль в пригніченні антигензалежної стимуляції CD4+ Т-лімфоцитів (Huard et al., 1994, *Eur. J. Immunol.* 24: 3216-3221), а блокада LAG-3, як також було показано, активує CD8+ лімфоцити як в пухлині, так і в автоантигені (Gross et al., 2007, *J Clin Invest.* 117: 3383-3392) і вірусних моделях (Blackburn et al., 2009 *Nat. Immunol.* 10: 29-37). Крім того, внутрішньоклітинна область LAG-3 може взаємодіяти з LAP (білок, асоційований з LAG-3), який є молекулою передачі сигналу, що бере участь в пригніченні шляху активації CD3/TCR (Iouzalén et al., 2001, *Eur. J. Immunol.* 31: 2885-2891). Більше того, було показано, що регуляторні CD4+CD25+ Т-клітини (Treg) експресують LAG-3 при активації, що сприяє супресорній активності Treg-клітин (Huang, C. et al., 2004, *Immunity* 21: 503-513). LAG-3 може також негативно регулювати гомеостаз Т-клітин Treg-клітинами як в Т-клітинно-залежних, так і в незалежних механізмах (Workman, CJ and Vignali, D. A., 2005, *J. Immunol.* 174: 688-695).

Було показано, що LAG-3 взаємодіє з молекулами МНС класу II (Huard et al., CD4/major histocompatibility complex class II interaction analyzed with CD4-and lymphocyte activation gene-3 (LAG-3)-Ig fusion proteins, *Eur J Immunol.* 1995 Sep; 25(9): 2718-21).

Крім того, відомо, що деякі кінази є інгібіторами контрольних точок, наприклад, CHEK-1, CHEK-2 і A2aR.

CHEK-1 (також відомий як кіназа CHK 1, CHK1 і кіназа 1 контрольної точки) являє собою серин/треонін-протеїнкіназу з масою ~ 54,4 кДа, яка бере участь в опосередкованому контрольній точці блокуванні клітинного циклу і активації репарації ДНК у відповідь на пошкодження ДНК і/або нерепліковану ДНК.

CHEK-2 (також відомий як CHK2-кіназа, CDS1, CHK2, HuCds1, LFS2, PP1425, RAD53, hCds1 і кіназа контрольної точки 2) являє собою серин/треонін-протеїнкіназу з масою ~ 60,9 кДа, яка бере в блокуванні клітинного циклу, опосередкованого контрольними точками, активації репарації ДНК і апоптозі, опосередкованому дволанцюговим розривом.

A2aR (також відомий як рецептор аденозину A2A, ADORA2A, рецептор аденозину A2a, A2aR, ADORA2 і RDC8) являє собою багатопрохідний мембранний рецептор з масою ~ 44,7 кДа для аденозину та інших лігандів.

У деяких варіантах здійснення ілюстративні імунотерапевтичні агенти можуть включати один або більше модуляторів антитіл, націлених на PD-1, PD-L1, PD-L2, CEACAM (наприклад, CEACAM-1, -3 та/або -5), CTLA-4, TIM-3, LAG-3, VISTA, BTLA, TIGIT, LAIR1, CD160, 2B4, TGF-бета, OX40, 41BB, LIGHT, CD40, GITR, TGF-бета, TIM-3, SIRP-альфа, VSIG8, BTLA, SIGLEC7, SIGLEC9, ICOS, B7H3, B7H4, FAS та/або BTNL2, серед інших відомих у цій галузі техніки. У деяких варіантах здійснення імунотерапевтичний агент являє собою засіб, що підвищує активність природних клітин-кілерів (NK). У деяких варіантах здійснення імунотерапевтичний агент являє собою засіб, який інгібує пригнічення імунної відповіді. У деяких варіантах здійснення імунотерапевтичний агент являє собою засіб, який інгібує активність супресорних клітин або активність супресорних клітин. У деяких варіантах здійснення імунотерапевтичний агент являє собою засіб або терапію, які інгібують активність Treg. У деяких варіантах здійснення імунотерапевтичний агент являє собою засіб, який інгібує активність інгібуючих рецепторів імунних контрольних точок.

У деяких варіантах здійснення комбінація за цим розкриттям включає кристалічну сольову форму Сполуки 1 та імунотерапевтичний агент, де імунотерапевтичний агент включає модулятор Т-клітин, вибраний з агоніста або активатора костимулюючої молекули. В одному варіанті здійснення агоніст костимулюючої молекули вибраний із агоніста (наприклад, агоністичного антитіла або його антигензв'язувального фрагмента або розчинного злитого білка) ліганду GITR, OX40, SLAM (наприклад, SLAMF7), HVEM, LIGHT, CD2, CD27, CD28, CDS, ICAM-1, LFA-1 (CD11a/CD18), ICOS (CD278), 4-1BB (CD137), CD30, CD40, BAFFR, CD7, NKG2C, NKp80, CD160, B7-H3 або CD83. В інших варіантах здійснення комбінація ефекторних клітин включає приваблюючий Т-клітини біспецифічний активатор (наприклад, молекулу біспецифічного антитіла, яка зв'язується з CD3, і пухлинним антигеном (наприклад, серед іншого, EGFR, PSCA, PSMA, EpCAM, HER2).

У деяких варіантах здійснення імунотерапевтичний агент являє собою модулятор активності PD-1, модулятор активності PD-L1, модулятор активності PD-L2, модулятор активності CTLA-4,

модулятор активності CD28, модулятор активності CD80, модулятор активності CD86, модулятор активності 4-1BB, модулятор активності OX40, модулятор активності KIR, модулятор активності Tim-3, модулятор активності LAG3, модулятор активності CD27, модулятор активності CD40, модулятор активності GITR, модулятор активності TIGIT, модулятор активності CD20, модулятор активності CD96, модулятор активності IDO1, модулятор активності SIRP-альфа, модулятор активності TIGIT, модулятор активності VSIG8, модулятор активності BTLA, модулятор активності SIGLEC7, модулятор активності SIGLEC9, модулятор активності ICOS, модулятор активності B7H3, модулятор активності B7H4, модулятор активності FAS, модулятор активності BTNL2, цитокін, хемокін, інтерферон, інтерлейкін, лімфокін, представник сімейства факторів некрозу пухлин (TNF) або імуностимулюючий олігонуклеотид.

У деяких варіантах здійснення імунотерапевтичний агент являє собою модулятор імунних контрольних точок (наприклад, інгібітор імунних контрольних точок, наприклад, інгібітор активності PD-1, модулятор активності PD-L1, модулятор активності PD-L2, модулятор CTLA-4 або агоніст CD40 (наприклад, молекула антитіла проти CD40), (xi) агоніст OX40 (наприклад, молекула антитіла проти OX40) або (xii) агоніст CD27 (наприклад, молекула антитіла проти CD27). В одному варіанті здійснення імунотерапевтичний агент являє собою інгібітор: PD-1, PD-L1, PD-L2, CTLA-4, TIM-3, LAG-3, CEACAM (наприклад, CEACAM-1, -3 і/або -5), VISTA, BTLA, TIGIT, LAIR1, CD160, 2B4 та/або TGF-бета, галектину 9, CD69, галектину-1, CD113, GPR56, CD48, GARP, PD1H, LAIR1, TIM-1 і TIM-4. В одному варіанті здійснення інгібітор молекули контрольної точки імунної відповіді інгібує PD-1, PD-L1, LAG-3, TIM-3, CEACAM (наприклад, CEACAM-1, -3 і/або -5), CTLA-4 або будь-яку їх комбінацію.

В одному варіанті здійснення імунотерапевтичний агент являє собою агоніст білка, який стимулює активацію Т-клітин, такого як B7-1, B7-2, CD28, 4-1BB (CD137), 4-1BBL, ICOS, ICOS-L, OX40, OX40L, GITR, GITRL, CD70, CD27, CD40, DR3 та CD28H.

У деяких варіантах здійснення імунотерапевтичний агент, який застосовується в комбінаціях, розкритих у цьому документі (наприклад, у комбінації з кристалічною сольовою формою Сполуки 1 за цим винаходом), являє собою активатор або агоніст костимулюючої молекули. В одному варіанті здійснення агоніст костимулюючої молекули вибраний з агоніста (наприклад, агоністичного антитіла або його антигензв'язувального фрагмента або розчинного злитого білка) ліганда CD2, CD28, CDS, ICAM-1, LFA-1 (CD11a/CD18), ICOS (CD278), 4-1BB (CD137), GITR, CD30, BAFFR, HVEM, CD7, LIGHT, NKG2C, SLAMF7, NKp80, CD160, B7-H3 або CD83.

Інгібування інгібуючої молекули можна здійснювати на рівні ДНК, РНК або білка. У варіантах здійснення інгібуюча нуклеїнова кислота (наприклад, длРНК, міРНК або кшРНК) може бути використана для інгібування експресії інгібуючої молекули. В інших варіантах здійснення інгібітор інгібуючого сигналу являє собою поліпептид, наприклад, розчинний ліганд (наприклад, PD-1-Ig або CTLA-4 Ig), або його антитіло або його антигензв'язувальний фрагмент, наприклад, моноклональне антитіло, біспецифічне антитіло, що містить один або більше антигензв'язуючих фрагментів імунних контрольних точок, триспецифічне антитіло або мультівалентне антитіло/злитий білок/конструкцію, що взаємодіють з імунними клітинами, відомими в цій області техніки, які зв'язуються з інгібуючою молекулою; наприклад, антитіло або його фрагмент (також називається тут "молекулою антитіла"), який зв'язується з PD-1, PD-L1, PD-L2, CTLA-4, TIM-3, LAG-3, CEACAM (наприклад, CEACAM-1, -3 та/або -5), VISTA, BTLA, TIGIT, LAIR1, CD160, 2B4 та/або TGF-бета, галектином-9, CD69, галектином-1, CD113, GPR56, CD48, GARP, PD1H, LAIR1, TIM-1, TIM-4 або їх комбінацією.

У деяких варіантах здійснення комбінація включає кристалічну сольову форму Сполуки 1 та імунотерапевтичний агент, де імунотерапевтичний агент являє собою моноклональне антитіло або біспецифічне антитіло. Наприклад, моноклональне або біспецифічне антитіло може специфічно зв'язуватися з представником шляху c-Met і/або модулятором імунних контрольних точок (наприклад, біспецифічне антитіло зв'язується як з рецептором фактора росту гепатоцитів (HGFR), так і з модулятором контрольної точки імунної відповіді, описаними в цьому документі, як-от антитіло, яке зв'язує PD-1, PD-L1, PD-L2 або CTLA-4, LAG-3, OX40, 41BB, LIGHT, CD40, GITR, TGF-бета, TIM-3, SIRP-альфа, TIGIT, VSIG8, BTLA, SIGLEC7, SIGLEC9, ICOS, B7H3, B7H4, FAS, BTNL2 або CD27). У конкретних варіантах здійснення біспецифічне антитіло специфічно зв'язує білок HGFR людини і один із PD-1, PD-L1 і CTLA-4.

У деяких варіантах здійснення способів, описаних у цьому документі, імунотерапевтичний агент являє собою антагоніст PD-1, антагоніст PD-L1, антагоніст PD-L2, антагоніст CTLA-4, антагоніст CD80, антагоніст CD86, антагоніст KIR, антагоніст Tim-3, антагоніст LAG3, антагоніст TIGIT, антагоніст CD20, антагоніст CD96 або антагоніст IDO1.

У деяких варіантах здійснення антагоніст PD-1 являє собою антитіло, яке специфічно зв'язує

PD-1. У деяких варіантах здійснення антитіло, яке зв'язує PD-1, являє собою пембролізумаб (KEYTRUDA®, MK-3475; Merck), підилізумаб (CT-011; Curetech Ltd.), ніволумаб (OPDIVO®, BMS-936558, MDX-1106; Bristol Myer Squibb), MEDI0680 (AMP-514; AstraZeneca/MedImmune), REGN2810 (Regeneron Pharmaceuticals), BGB-A317 (BeiGene Ltd.), PDR-001 (Novartis) або STI-A1110 (Sorrento Therapeutics). У деяких варіантах здійснення антитіло, яке зв'язує PD-1, описано в публікації PCT WO 2014/179664, наприклад, антитіло, ідентифіковане як APE2058, APE1922, APE1923, APE1924, APE 1950 або APE1963 (Anaptysbio), або антитіло, що містить області CDR будь-якого з цих антитіл. В інших варіантах здійснення антагоніст PD-1 являє собою злитий білок, який містить позаклітинний домен PD-L1 або PD-L2, наприклад, AMP-224 (AstraZeneca/MedImmune). В інших варіантах здійснення антагоніст PD-1 являє собою пептидний інгібітор, наприклад, AUNP-12 (Aurigene).

У деяких варіантах здійснення антагоніст PD-L1 являє собою антитіло, яке специфічно зв'язує PD-L1. У деяких варіантах здійснення антитіло, яке зв'язує PD-L1, являє собою атезолізумаб (RG7446, MPDL3280A; Genentech), MEDI4736 (AstraZeneca/MedImmune), BMS-936559 (MDX-1105; Bristol Myers Squibb), авелумаб (MSB0010718C; Merck KGaA), KD033 (Kadmon), частину антитіла KD033 або STI-A1014 (Sorrento Therapeutics). У деяких варіантах здійснення антитіло, яке зв'язує PD-L1, описано в публікації PCT WO 2014/055897, наприклад, Ab-14, Ab-16, Ab-30, Ab-31, Ab-42, Ab-50, Ab-52 або Ab-55, або являє собою антитіло, яке містить області CDR будь-якого з цих антитіл, опис яких повністю включено в цей документ за допомогою посилання в повному обсязі.

У деяких варіантах здійснення антагоніст CTLA-4 являє собою антитіло, яке специфічно зв'язує CTLA-4. У деяких варіантах здійснення антитіло, яке зв'язує CTLA-4, являє собою іпілімумаб (YERVOY®, Bristol Myer Squibb) або тремелімумаб (CP-675,206; Pfizer). У деяких варіантах здійснення антагоніст CTLA-4 являє собою злитий білок CTLA-4 або розчинний рецептор CTLA-4, наприклад, KARR-102 (Kahr Medical Ltd.).

У деяких варіантах здійснення антагоніст LAG3 являє собою антитіло, яке специфічно зв'язує LAG3. У деяких варіантах здійснення антитіло, яке зв'язує LAG3, являє собою IMP701 (Prima BioMed), IMP731 (Prima BioMed/GlaxoSmithKline), BMS-986016 (Bristol Myer Squibb), LAG525 (Novartis) і GSK2831781 (GlaxoSmithKline). У деяких варіантах здійснення антагоніст LAG3 містить розчинний рецептор LAG3, наприклад, IMP321 (Prima BioMed).

У деяких варіантах здійснення антагоніст KIR являє собою антитіло, яке специфічно зв'язує KIR. У деяких варіантах здійснення антитіло, яке зв'язує KIR, являє собою лірілумаб (Bristol Myer Squibb/Innate Pharma).

У деяких варіантах здійснення імунотерапевтичний агент являє собою цитокін, наприклад хемокін, інтерферон, інтерлейкін, лімфокін або представник сімейства факторів некрозу пухлини. У деяких варіантах здійснення цитокін являє собою IL-2, IL15 або інтерферон-гамма.

У деяких варіантах здійснення будь-якого з вищезазначених аспектів або аспектів, описаних в інших розділах в цьому документі, рак вибирають з групи, що складається з раку легень (наприклад, недрібноклітинного раку легень (NSCLC)), раку нирки (наприклад, уротеліальної карциноми нирки), раку сечового міхура (наприклад, уротеліальної (перехідно-клітинної) карциноми сечового міхура), раку молочної залози, колоректального раку (наприклад, аденокарциноми товстої кишки), раку яєчників, раку підшлункової залози, карциноми шлунка, раку стравоходу, мезотеліоми, меланоми (наприклад, меланоми шкіри), раку голови і шиї (наприклад, плоскоклітинного раку голови і шиї (HNSCC)), раку щитоподібної залози, саркоми (наприклад, саркоми м'яких тканин, фібросаркоми, мікросаркоми, ліпосаркоми, остеогенної саркоми, остеосаркоми, хондросаркоми, ангіосаркоми, ендотеліосаркоми, лімфангіосаркоми, лімфангіоендотеліосаркоми, лейоміосаркоми або рабдоміосаркоми), раку передміхурової залози, гліобластоми, раку шийки матки, карциноми тимуса, лейкозу (наприклад, гострого лімфолейкозу (ALL), гострого мієлоцитарного лейкозу (AML), хронічного мієлоцитарного лейкозу (CML), хронічного еозінофільного лейкозу або хронічного лімфолейкозу (CLL)), лімфоми (наприклад, лімфоми Ходжкіна або неходжкінської лімфоми (NHL)), мієломи (наприклад, множинної мієломи (MM)), грибоподібного мікозу, раку з клітин Меркеля, гематологічного злоякісного новоутворення, раку гематологічних тканин, В-клітинного раку, раку бронхів, раку шлунка, раку головного мозку або центральної нервової системи, раку периферичної нервової системи, раку матки або ендометрію, раку порожнини рота або глотки, раку печінки, раку яєчок, раку жовчних шляхів, раку тонкої кишки або апендикса, раку слинних залоз, раку надниркових залоз, карциноми кори надниркових залоз, аденокарциноми, запальної міофіброblastної пухлини, пухлини строми шлунково-кишкового тракту (GIST), раку товстої кишки, мієлодиспластичного синдрому (MDS), мієлопроліферативного захворювання (MPD), істинної поліцитемії, хордоми, синовіоми, пухлини Юінга, плоскоклітинної карциноми, базальноклітинної

карциноми, аденокарциноми, карциноми потових залоз, карциноми сальних залоз, папілярної карциноми, папілярної аденокарциноми, медулярної карциноми, бронхогенної карциноми, нирково-клітинної карциноми, гепатоми, карциноми жовчних проток, хоріокарциноми, семіноми, ембріональної карциноми, пухлини Вільмса, карциноми сечового міхура, епітеліальної карциноми, гліоми, анапластичної астроцити, астроцити, медулобластоми, краніофарингіоми, епендиміоми, пінеаломи, гемангіобластоми, невроми слухового нерву, олігодендрогліоми, менінгіоми, нейробластоми, дифузної лімфобластоми, ретинобластоми, фолікулярної лімфоми, дифузної велико-клітинної В-лімфоми, мантийно-клітинної лімфоми, гепатоцелюлярної карциноми, раку щитоподібної залози, дрібноклітинного раку, есенціальної тромбоцитемії, агногенної мієлоїдної метаплазії, гіпереозинофільного синдрому, системного мастоцитозу, сімейної гіпереозинофілії, нейроендокринного раку або карциноїдної пухлини.

У деяких варіантах здійснення будь-якого з вищезазначених аспектів або аспектів, описаних в інших розділах у цьому документі, рак або пухлина суб'єкта не відповідає на інгібування імунних контрольних точок (наприклад, на будь-який інгібітор імунних контрольних точок, описаний в цьому документі, як-от антагоніст PD-1 або антагоніст PD-L1) або рак або пухлина у суб'єкта прогресував після початкового відповіді на інгібування імунних контрольних точок (наприклад, на будь-який інгібітор імунних контрольних точок, описаний в цьому документі, як-от антагоніст PD-1 або антагоніст PD-L1).

У різних варіантах здійснення імунотерапевтичний агент може містити антитіло або його антигензв'язувальний фрагмент. У межах цього визначення інгібітори імунних контрольних точок включають біспецифічні антитіла і полівалентні антитіла/злитий білок/конструкції, які взаємодіють з імунними клітинами, відомі в цій області техніки. У деяких варіантах здійснення імунотерапевтичні агенти, які містять біспецифічні антитіла, можуть включати біспецифічні антитіла, які є бівалентними і зв'язують або один і той самий епітоп молекули імунної контрольної точки, два різних епітопи однієї і тієї ж молекули імунної контрольної точки, або різні епітопи двох різних імунних контрольних точок.

Спеціалісти в цій галузі техніки можуть реалізовувати кілька форматів біспецифічних антитіл, відомих у цій галузі техніки, для націлювання на один або кілька з CTLA4, PD1, PD-L1, TIM-3, LAG-3, різних лігандів B-7, B7H3, B7H4, CHK 1- і CHK 2-кіназ, BTLA, A2aR, OX40, 41BB, LIGHT, CD40, GITR, TGF-бета, SIRP-альфа, TIGIT, VSIG8, SIGLEC7, SIGLEC9, ICOS, FAS, BTNL2 та інші для застосування в комбінації, описаній в цьому документі.

У різних варіантах здійснення імунотерапевтичний агент може включати полівалентні антитіла/злитий білок/конструкцію, що взаємодіють з імунними клітинами.

В одному з варіантів здійснення цього розкриття інгібітор контрольної точки в комбінації з кристалічною сольовою формою Сполуки 1 застосовують для зменшення або інгібування метастазування первинної пухлини або раку в інші ділянки, або утворення або приживлюваності метастатичних пухлин або видів раку в інших ділянках, віддалених від первинної пухлини раку, тим самим пригнічуючи або зменшуючи рецидив пухлини або раку або прогресування пухлини або раку.

В ще одному варіанті здійснення цього розкриття в цьому документі запропонована комбінована терапія для лікування раку, яка включає кристалічну сольову форму Сполуки 1 та інгібітор контрольної точки зі здатністю викликати сильні та тривалі імунні відповіді з підвищеним терапевтичним ефектом та більш контрольованою токсичністю.

В іншому варіанті здійснення цього розкриття у цьому документі запропонована комбінована терапія для лікування раку, яка включає кристалічну сольову форму Сполуки 1 та інгібітор імунних контрольних точок. В одному з варіантів здійснення цього розкриття запропонований спосіб лікування раку та/або запобігання приживлюваності метастазів шляхом застосування кристалічної сольової форми Сполуки 1 за цим винаходом, що діє синергічно з інгібітором контрольної точки.

В інших варіантах здійснення цього розкриття запропоновані способи для одного або більше з такого: 1) зниження або інгібування росту, проліферації, рухливості або інвазивності пухлинних або ракових клітин, які потенційно або фактично призводять до розвитку метастазів, 2) зниження або інгібування утворення або приживлюваності метастазів, що виникли з первинної пухлини або раку в одному або більше інших місцях, положеннях або областях, відмінних від первинної пухлини або раку; 3) зниження або інгібування росту або проліферації метастазів в одному або більше інших місцях, положеннях або областях, відмінних від первинної пухлини або раку після того, як метастаз сформувався або прижився, 4) зниження або інгібування утворення або приживлюваності додаткових метастазів після утворення або приживлюваності метастазів, 5) збільшена загальна виживаність, 6) збільшена виживаність без прогресування захворювання або 7) стабілізація захворювання. Способи включають введення

суб'єкту, який потребує цього, кристалічної сольової форми Сполуки 1 за цим винаходом в комбінації з інгібітором контрольної точки, як описано в цьому документі.

В одному з варіантів здійснення цього розкриття введення кристалічної сольової форми Сполуки 1 у комбінації з імунотерапевтичним агентом забезпечує виявлене або вимірюване поліпшення стану конкретного суб'єкта, як-от полегшення або нормалізацію одного або більше несприятливих (фізичних) симптомів або наслідків, асоційованих із наявністю клітинного проліферативного або клітинного гіперпроліферативного порушення, неоплазії, пухлини або раку чи метастазів, тобто. терапевтичний ефект або сприятливий вплив.

Терапевтична користь або позитивний ефект являють собою будь-яке об'єктивне або суб'єктивне, минуле, тимчасове або довгострокове поліпшення стану або патології, або відкладений початок, зниження тяжкості, тривалості або частоти несприятливих симптомів, асоційованих або викликаних проліферацією клітин або клітинних гіперпроліферативних порушенням, як-от неоплазія, пухлина або рак або метастазування. Вони можуть призводити до підвищеної виживаності. Задовільна клінічна кінцева точка способу лікування відповідно до цього розкриття досягається, наприклад, коли відбувається поступове або часткове зниження тяжкості, тривалості або частоти однієї або більше асоційованих патологій, небажаних симптомів або ускладнень, або інгібування або відміни одного або більше фізіологічних, біохімічних або клітинних проявів або характеристик клітинної проліферації або клітинного гіперпроліферативного розладу, як-от новоутворення, пухлина або рак, або метастазування. Таким чином, терапевтична користь або поліпшення може полягати, але не обмежуючись ними, в руйнуванні цільових проліферуючих клітин (наприклад, неоплазію, пухлини або раку або метастазів) або усунення однієї або більше, більшості або всіх патологій, несприятливих симптомів або ускладнень, асоційованих з проліферацією клітин або клітинним гіперпроліферативним порушенням, як-от неоплазія, пухлина або рак або метастазування, або пов'язаних з ними. Однак терапевтичний ефект або поліпшення не обов'язково мають полягати в лікуванні або повному руйнуванні всіх цільових проліферуючих клітин (наприклад, неоплазії, пухлини або раку або метастазів) або усунення всіх патологій, несприятливих симптомів або ускладнень, асоційованих із проліферацією клітин або клітинним гіперпроліферативним порушенням, як-от неоплазія, пухлина або рак або метастазування, або пов'язаних із ними. Наприклад, часткове руйнування пухлинної або ракової клітинної маси або стабілізація пухлинної або ракової маси, розміру або кількості клітин шляхом інгібування прогресування або загострення пухлини або раку може знизити смертність і збільшити тривалість життя, навіть якщо тільки на кілька днів, тижнів або місяців, навіть якщо частина або основна маса пухлини або раку, розмір або клітин зберігаються.

Конкретні необмежувальні приклади терапевтичного ефекту включають зменшення неоплазії, пухлини або раку або об'єму метастазів (розміру або маси клітин) або кількості клітин; інгібування або попередження збільшення об'єму неоплазії, пухлини або раку (наприклад, стабілізацію); уповільнення або інгібування прогресування, загострення або метастазування неоплазії, пухлини або раку; або інгібування проліферації, росту або метастазування неоплазії, пухлини або раку.

В одному з варіантів здійснення цього розкриття введення імунотерапевтичного агента в комбінованій терапії з кристалічною сольовою формою Сполуки 1 забезпечує виявлене або вимірюване поліпшення або загальну відповідь відповідно до irRC (отримані на підставі оцінок відповіді в певний момент часу та засновані на пухлинному навантаженні), включно з одним або більше з такого: (i) повне зникнення, згідно irCR, всіх уражень, вимірюваних або таких, що не підлягають вимірюванню, і відсутність нових вогнищ (підтвердження повторної, послідовної оцінки не менше ніж через 4 тижні після дати першого документального підтвердження), (ii) зниження, згідно irPR, пухлинного навантаження на $\geq 50\%$ в порівнянні з вихідним рівнем (підтверджене послідовною оцінкою щонайменше через 4 тижні після першого документального підтвердження).

Необов'язково будь-який спосіб, описаний у цьому документі, може не впливати негайно. Наприклад, за лікуванням може йти збільшення кількості або маси неоплазії, пухлинних або ракових клітин, але з часом може відбутися можлива стабілізація або зменшення маси пухлинних клітин, розміру або кількості клітин у конкретного суб'єкта.

Додаткові несприятливі симптоми та ускладнення, асоційовані з неоплазією, пухлиною, раком та метастазуванням, які можна пригнітити, послабити, зменшити, відтермінувати або запобігти, включають, наприклад, нудоту, відсутність апетиту, летаргію, біль та дискомфорт. Таким чином, часткове або повне зменшення або зниження тяжкості, тривалості або частоти несприятливих симптомів або ускладнень, асоційованих із клітинним гіперпроліферативним порушенням, або спричинених ним, покращення якості життя та/або благополуччя суб'єкта,

наприклад, підвищення енергії, апетиту, психологічного благополуччя являють собою конкретні необмежувальні приклади терапевтичного ефекту.

Таким чином, терапевтичний ефект або поліпшення можуть також включати суб'єктивне поліпшення якості життя суб'єкта, який підлягає лікуванню. У додатковому варіанті здійснення способу подовжує або збільшує тривалість життя (виживаність) суб'єкта. В іншому варіанті здійснення способу покращує якість життя суб'єкта.

В одному з варіантів здійснення введення імунотерапевтичного агента в комбінованій терапії з кристалічною сольовою формою Сполуки 1 призводить до клінічно значущого поліпшення одного або декількох маркерів статусу та прогресування захворювання, вибраних із одного або більше такого: (i) загальна виживаність, (ii) виживаність без прогресування захворювання, (iii) загальна швидкість відповіді, (iv) зниження метастатичного захворювання, (v) циркулюючі рівні пухлинних антигенів, як-от вуглеводний антиген 19,9 (CA19.9) і раково-ембріональний антиген (KEA) або інші, залежно від пухлини, (vii) аліментарний статус (маса тіла, апетит, сироватковий альбумін), (viii) контроль болю або застосування анальгетиків та (ix) співвідношення CRP/альбумін.

Лікування кристалічною сольовою формою Сполуки 1 у комбінації з імунотерапевтичним агентом викликає більш складний імунітет, включно з не тільки розвитком вродженого імунітету та імунітету 1 типу, але також імунорегуляцією, яка більш ефективно відновлює відповідні імунні функції.

У різних ілюстративних способах антитіло інгібітор контрольної точки (моноклональне або поліклональне, біспецифічне, триспецифічне або мультивалентне антитіло/злитий білок/конструкція, що взаємодіють з імунними клітинами), спрямоване на молекулу контрольної точки, що становить інтерес (наприклад, PD-1), може бути секвеновано і потім полінуклеотидна послідовність може бути клонована у вектор для експресії або розмноження. Послідовність, що кодує антитіло або його антигензв'язувальний фрагмент, які становлять інтерес, може зберігатися у векторі в клітині-господарі, а потім клітина-господар може бути розмножена і заморожена для застосування в майбутньому. Отримання рекомбінантних моноклональних антитіл в клітинній культурі можна здійснювати шляхом клонування генів антитіл з В-клітин способами, відомими в цій галузі техніки. Див., наприклад, Tiller et al., 2008, J. Immunol. Methods 329: 112; патент США № 7314622.

Фармацевтичні композиції, що містять кристалічну сольову форму Сполуки 1 відповідно до цього розкриття, будуть містити ефективну кількість кристалічної сольової форми Сполуки 1, імунотерапевтичного агента та/або того й іншого, зазвичай диспергованих у фармацевтично прийнятному наповнювачі. Фраза "фармацевтично або фармакологічно прийнятний" стосується молекулярних об'єктів і композицій, які не викликають небажану, алергічну або іншу несприятливу реакцію при введенні тварині, як-от, наприклад, людині, залежно від ситуації. Приготування фармацевтичної композиції, що містить кристалічну сольову форму Сполуки 1, буде відоме спеціалістом у цій галузі техніки у світлі цього розкриття, як проілюстровано в Remington's Pharmaceutical Sciences, 21st Ed., (Lippincott, Williams and Wilkins Philadelphia, PA, 2006). Крім того, слід розуміти, що для введення тваринам (наприклад, людині) препарати повинні відповідати стандартам стерильності, пірогенності, загальної безпеки і чистоти. Конкретним прикладом фармакологічно прийнятного наповнювача для комбінованої композиції, що містить кристалічну сольову форму Сполуки 1 у суміші з імунотерапевтичним агентом, як описано в цьому документі, є боратний буфер або стерильний сольовий розчин (0,9 % NaCl).

Композиції імунотерапевтичного агента, наприклад, антитіла модулятора імунної контрольної точки, застосовуваного відповідно до цього опису, можуть бути приготовлені для зберігання шляхом змішування антитіла, що має необхідний ступінь чистоти, з необов'язковими фармацевтично прийнятними наповнювачами або стабілізаторами, як детально описано і проілюстровано в Remington's Pharmaceutical Sciences 21st Ed., (Lippincott, Williams and Wilkins Philadelphia, PA, 2006), в формі ліофілізованих композицій або водних розчинів і/або суспензій. Прийнятні наповнювачі, буфери або стабілізатори є нетоксичними для реципієнтів у застосовуваних дозуваннях і концентраціях і включають прийнятні водні та/або неводні наповнювачі, які можна застосовувати у фармацевтичних композиціях за цим винаходом, наприклад, воду, етанол, поліолі (як-от гліцерин, пропіленгліколь, поліетиленгліколь, тощо) та їх прийнятні суміші, рослинні олії, як-от оливкова олія, та ін'єкційні органічні естери, як-от етилолеат. Належну плинність можна підтримувати, наприклад, за допомогою застосування матеріалів покриття, як-от лецитин, за допомогою підтримки необхідного розміру частинок у разі дисперсій та за допомогою застосування поверхнево-активних речовин, буферів, як-от фосфат, цитрат та інші органічні кислоти. Антиоксиданти можуть включати, наприклад, (1) водорозчинні антиоксиданти, такі як аскорбінова кислота, гідрохлорид цистеїну, натрію бісульфат, натрію

метабісульфіт, натрію сульфат і т.п.; (2) олієрозчинні антиоксиданти, як-от аскорбілпальмітат, бутильований гідроксианізол (BHA), бутильований гідрокситолуен (BHT), лецитин, пропілгалат, альфа-токоферол і т.п. та (3) агенти, що хелатують іони металів, як-от лимонна кислота, етилендіамінатетраоцтова кислота (EDTA), сорбітол, винна кислота, фосфорна кислота, тощо.; консерванти (такі як октадецилдиметилбензиламонію хлорид; гексаметонію хлорид; бензалконію хлорид; бензетонію хлорид; фенол, бутиловий або бензиловий спирт; алкілпарабени, такі як метил- або пропілпарабен; пірокатехін; резолцин; циклогексанол; 3-пентанол і м-крезол); низькомолекулярні речовини (менше ніж приблизно 10 залишків). Інші приклади фармацевтично прийнятних наповнювачів можуть містити поліпептиди; білки, як-от сироватковий альбумін, желатин або імуноглобуліни; гідрофільні полімери, як-от полівінілпіролідон; амінокислоти, як-от гліцин, глутамін, аспарагін, гістидин, аргінін або лізин; моносахариди, дисахариди та інші вуглеводи, що включають глюкозу, манозу або декстрини; хелатуючі агенти, як-от EDTA; цукри, як-от сахароза, маніт, трегалоза або сорбітол; солеутворювальні протиіони, як-от натрій, комплекси металів (наприклад, Zn-білкові комплекси) та/або неіонні поверхнево-активні речовини, як-от TWEEN™, PLURONICS™ або поліетиленгліколь (PEG).

В одному ілюстративному варіанті здійснення фармацевтичної композиції необов'язково можуть містити фармацевтично прийнятні допоміжні речовини, необхідні для наближення до фізіологічних умов, як-от регулятори pH і буферні агенти та агенти, що регулюють токсичність, наприклад, ацетат натрію, хлорид натрію, хлорид калію, хлорид кальцію і лактат натрію. У деяких варіантах здійснення антитіла-інгібітори контрольних точок або їх антигензв'язувальні фрагменти за цим розкриттям і можуть бути ліофілізовані для зберігання і відновлені у придатному наповнювачі перед використанням відповідно до відомих у цій області способів ліофілізації та відновлення. В одній ілюстративній фармацевтичній композиції, що містить одне або більше антитіл-інгібіторів контрольних точок або їх антигензв'язувальний фрагмент, композицію готують у вигляді стерильного розчину, що не містить консервантів, одного або більше антитіл-інгібіторів контрольних точок або їх антигензв'язувальних фрагментів для внутрішньовенного або підшкірного введення. Композиція може поставлятися у вигляді одноразової, попередньо заповненої ручки, у вигляді одноразового, наприклад, що містить близько 1 мл попередньо заповненого скляного шприца, або у вигляді одноразового флакона для інституційного застосування. Переважно, щоб фармацевтична композиція, що містить антитіло-інгібітор контрольної точки або його антигензв'язувальний фрагмент, була прозорою і безбарвною, з pH приблизно 6,9-5,0, переважно з pH 6,5-5,0 і навіть більш переважно з pH діапазоні від близько 6,0 до близько 5,0. У різних варіантах здійснення композиції, що містять фармацевтичні композиції, можуть містити від близько 500 мг до близько 10 мг, або від близько 400 мг до близько 20 мг, або від близько 300 мг до близько 30 мг, або від близько 200 мг до близько 50 мг антитіла-інгібітора контрольної точки або його антигензв'язувального фрагмента на мл розчину при розведенні та введенні суб'єкту. Ілюстративні наповнювачі для ін'єкцій або інфузії можуть включати маніт, моногідрат лимонної кислоти, двоосновний дигідрат натрію фосфат, моноосновний дигідрат натрію фосфат, полісорбат 80, натрію хлорид, натрію цитрат і воду для парентерального введення, наприклад, внутрішньовенного, внутрішньом'язового, внутрішньоочеревинного або підшкірного введення.

В іншому ілюстративному варіанті здійснення один або більше імунотерапевтичних агентів або їх антигензв'язувальний фрагмент приготувані для внутрішньовенного або підшкірного введення у вигляді стерильного водного розчину, що містить 1-75 мг/мл або більш переважно близько 5-60 мг/мл, або ще більш переважно близько 10-50 мг/мл або навіть більш переважно близько 10-40 мг/мл антитіла з ацетатом натрію, полісорбатом 80 і натрію хлоридом при pH в діапазоні від близько 5 до 6. Переважно, композиція для внутрішньовенного або підшкірного введення являє собою стерильний водний розчин, що містить 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45 або 50 мг/мл імунотерапевтичного агента, наприклад, антитіла-інгібітора імунної контрольної точки антигензв'язувального фрагмента з 20 mM ацетату натрію, 0,2 мг/мл полісорбату 80 та 140 mM хлориду натрію при pH 5,5. Додатково розчин, що містить антитіло-інгібітор контрольної точки або його антигензв'язувальний фрагмент, може містити, серед багатьох інших сполук, гістидин, маніт, сахарозу, трегалозу, гліцин, поліетиленгліколь, EDTA, метіонін та будь-яку їх комбінацію, і багато інших сполук, відомі у відповідній області.

В одному варіанті здійснення фармацевтична композиція за цим розкриттям містить наступні компоненти: 5-500 мг імунотерапевтичного агента або його антигензв'язувального фрагмента за цим розкриттям, 10 mM гістидину, 5 % сахарози і 0,01 % полісорбату 80 при pH 5,8 з кристалічною сольовою формою Сполуки 1. Ця композиція може бути представлена в вигляді ліофілізованого порошку. При розведенні порошку в повному обсязі композиція зберігає ту саму

композицію. В якості альтернативи порошок може бути розведений в половині об'єму, у такому випадку композиція містить 10-500 мг імунотерапевтичного агента або його антигензв'язувального фрагмента за цим розкриттям, 20 mM гістидину, 10 % сахарози та 0,02 % полісорбату 80 при pH 5,8.

В одному варіанті здійснення частину дози вводять внутрішньовенним болюсом, а решту — шляхом інфузії композиції імунотерапевтичного агента. Наприклад, від близько 0,001 до близько 200 мг/кг, наприклад, від близько 0,001 мг/кг до близько 100 мг/кг, або близько від 0,001 мг/кг до близько 50 мг/кг, або від близько 0,001 мг/кг до близько 10 мг/кг внутрішньовенної ін'єкції імунотерапевтичного агента або його антигензв'язувального фрагмента можуть бути введені у вигляді болюсу, а решта дози антитіла може бути введена за допомогою внутрішньовенної ін'єкції. Попередньо визначену дозу імунотерапевтичного агента або його антигензв'язувального фрагмента можна вводити, наприклад, протягом періоду від години до двох годин або до п'яти годин.

В іншому варіанті здійснення частину дози вводять за допомогою підшкірної ін'єкції та/або інфузії у вигляді болюсу, а решту - за допомогою інфузії композиції імунотерапевтичного агента. У деяких ілюстративних дозах композицію імунотерапевтичного агента можна вводити підшкірно в дозі від 0,001 до 200 мг/кг, наприклад, від близько 0,001 мг/кг до близько 100 мг/кг, або від близько 0,001 мг/кг до близько 50 мг/кг, або близько від 0,001 мг/кг до близько 10 мг/кг внутрішньовенної ін'єкції імунотерапевтичного агента або його антигензв'язувального фрагмента. У деяких варіантах здійснення дозу можна вводити у вигляді болюсу, а залишок імунотерапевтичного агента можна вводити за допомогою підшкірної або внутрішньовенної ін'єкції. Попередньо визначену дозу імунотерапевтичного агента або його антигензв'язувального фрагмента можна вводити, наприклад, протягом періоду від години до двох годин або до п'яти годин.

Композиція у цьому документі також може містити більше однієї активної сполуки, за необхідності, для конкретного показання, що підлягає лікуванню, переважно сполуки з додатковими видами активності, які не надають несприятливого впливу один на одного. Наприклад, може знадобитися надання одного або більше імунотерапевтичних агентів з іншими специфічностями. В якості альтернативи або на додаток, композиція може містити протизапальний агент, хіміотерапевтичний агент, цитотоксичний агент, цитокін, агент, який інгібує зростання клітин, та/або низькомолекулярний антагоніст. Такі молекули присутні в належній комбінації в кількостях, які ефективні для передбачуваного застосування.

Композиції, призначені для введення *in vivo*, повинні бути стерильними або практично стерильними. Ця умова легко досягається фільтрацією через стерильні фільтруючі мембрани.

У різних варіантах здійснення ілюстративні композиції фармацевтичних композицій, описаних у цьому документі, можна приготувати за допомогою способів, загальновідомих ц галузі отримання фармацевтичних композицій. Зазвичай такі способи приготування можуть включати етап об'єднання активного інгредієнта з наповнювачем або одним або декількома іншими допоміжними інгредієнтами, а потім, за необхідності, упаковку продукту у необхідну

однодозову або багатодозову ємність.

У деяких варіантах здійснення композиція, що містить кристалічну сольову форму Сполуки 1, також може бути доставлена у везикулі, а імунотерапевтичний агент може бути доставлений у тій самій ліпосомальній композиції або в окремій композиції, сумісній з ліпосомальною композицією, що містить кристалічну сольову форму Сполуки 1. У деяких ілюстративних прикладах ліпосома, що містить один або більше ліпосомальних поверхневих фрагментів, наприклад, поліетиленгліколь, антитіла та фрагменти антитіл, які націлені на необхідний поверхневий антиген пухлини, рецептор, фактор росту, глікопротеїн, гліколіпід або неоантиген, які селективно транспортуються у певні клітини або органи, таким чином покращуючи адресну доставку лікарського засобу.

В іншому варіанті здійснення кристалічна сольова форма Сполуки 1 може бути доставлена у везикулі, зокрема, ліпосомі (див. Langer, Science 249: 1527-1533 (1990); Treat et al., in LIPOSOMES IN THE THERAPY OF INFECTIOUS DISEASE AND CANCER, Lopez-Berestein and Fidler (eds.), Liss, N.Y., pp. 353-365 (1989); Lopez-Berestein, там же, pp. 317-327; див. у цілому там же).

В ще одному варіанті здійснення кристалічна сольова форма Сполука 1, або композиція, що містить комбінацію, або композиція, що містить імунотерапевтичний агент, можуть бути доставлені в системі з контрольованим вивільненням. В одному варіанті здійснення можна застосовувати насос (див. Langer, вище; Sefton, CRC Crit. Ref. Biomed. Eng. 14: 201 (1987); Buchwald et al., Surgery 88: 507 (1980); Saudek et al., N. Engl. J. Med. 321: 574 (1989)). В іншому варіанті здійснення система з контрольованим вивільненням кристалічної сольової форми

Сполуки 1 може містити полімерні інгредієнти для забезпечення тривалого, проміжного, пульсуючого або альтернативного вивільнення (див. MEDICAL APPLICATIONS OF CONTROLLED RELEASE, Langer and Wise (eds.), CRC Pres., Boca Raton, Fla. (1974); CONTROLLED DRUG BIOAVAILABILITY, DRUG PRODUCT DESIGN AND PERFORMANCE, Smolen and Ball (eds.), Wiley, New York (1984); Ranger and Peppas, J. Macromol. Sci. Rev. Macromol. Chem. 23: 61 (1983); див. також Levy et al., Science 228: 190 (1985); During et al., Ann. Neurol. 25: 351(1989); Howard et al., J. Neurosurg. 71: 105 (1989)). Можна застосовувати інші системи з контрольованим вивільненням, обговорювані в огляді Langer (Science 249: 1527-1533 (1990)).

Оптимальну концентрацію активного інгредієнта (інгредієнтів) у вибраному середовищі можна визначати емпірично, згідно з добре відомими кваліфікованому спеціалісту процедурами, і вона залежатиме від потрібної первинної фармацевтичної композиції та прийнятого способу застосування.

У цьому розкритті також запропонована фармацевтична упаковка або набір, що містять один або більше контейнерів, наповнених одним або більше інгредієнтами фармацевтичних композицій за цим розкриттям, які, як мінімум, міститимуть кристалічну сольову форму Сполуки 1 і одне або більше антитіл-інгібіторів контрольних точок або їх антигензв'язувальний фрагмент, як описано в цьому документі. В інших варіантах здійснення набір може містити один або більше додаткових контейнерів, що надають фармацевтично прийнятну допоміжну речовину, наприклад, розчинник. В одному варіанті здійснення набір може містити щонайменше один контейнер, причому контейнер може містити кристалічну сольову форму Сполуки 1, антитіло-інгібітор контрольної точки або антигензв'язувальний фрагмент за цим розкриттям. Набір також може містити низку інструкцій з приготування і введення кінцевої фармацевтичної композиції суб'єкту, який цього потребує, для лікування захворювання або порушення, опосередкованих молекулою контрольної точки.

У деяких варіантах здійснення цього розкриття імунотерапевтичний агент являє собою популяцію імунних клітин, яку можна вводити в комбінації з кристалічною сольовою формою Сполуки 1 для лікування суб'єкта, який страждає на рак. У деяких варіантах здійснення імунотерапевтичний агент являє собою популяцію імунних клітин, як-от лейкоцити (ядерні лейкоцити), що містять (наприклад, що експресують) рецептор, який зв'язується з антигеном, що становить інтерес. Лейкоцит за цим розкриттям може являти собою, наприклад, нейтрофіл, еозінофіл, базофіл, лімфоцит або моноцит. У деяких варіантах здійснення лейкоцит являє собою лімфоцит. Приклади лімфоцитів включають Т-клітини, В-клітини, природні клітини-кілери (NK) або NKT-клітини. У деяких варіантах здійснення Т-клітина являє собою CD4+Th (Т-хелпер) клітину, CD8+ цитотоксичну Т-клітину, γδТ-клітину або регуляторну (супресорну) Т-клітину. У деяких варіантах здійснення імунна клітина являє собою дендритну клітину.

Імунні клітини за цим винаходом в деяких варіантах здійснення генетично сконструйовані з можливістю експресії антигензв'язувального рецептора. Клітина вважається "сконструйованою", якщо вона містить сконструйовану (екзогенну) нуклеїнову кислоту. Сконструйовані нуклеїнові кислоти за цим розкриттям можуть бути введені в клітину за допомогою будь-якого відомого (наприклад, стандартного) способу. Наприклад, сконструйована нуклеїнова кислота може бути введена в клітину шляхом електропорації (див., наприклад, Heiser W. C. Transcription Factor Protocols: Methods in Molecular Biology.TM. 2000; 130: 117-134), хімічної (наприклад, за допомогою фосфату кальцію або ліпиду) трансфекції (див., наприклад, Lewis W. H., et al., Somatic Cell Genet. 1980 May; 6(3): 333-47; Chen C., et al., Mol Cell Biol. 1987 August; 7(8): 2745-2752), злиття з бактеріальними протопластами, що містять рекомбінантні плазмідні (див., наприклад, Schaffner W. Proc Natl Acad Sci USA. 1980 April; 77(4): 2163-7), мікроін'єкції очищеної ДНК безпосередньо в ядро клітини (див., наприклад, Sarcocchi M. R. Cell. 1980 November; 22(2 Pt 2): 479-88) або ретровірусної трансдукції.

У деяких аспектах за цим розкриттям запропонований підхід на основі "адаптивних клітин", який включає виділення імунних клітин (наприклад, Т-клітин) від суб'єкта, який страждає на рак, генну інженерію імунних клітин (наприклад, для експресії антигензв'язувального рецептора, як-от химерний антигенний рецептор), експансію клітин ex vivo і потім повторне введення імунних клітин суб'єкту. Цей спосіб призводить до більшої кількості сконструйованих імунних клітин у суб'єкта в порівнянні з тим, що може бути досягнуто за допомогою звичайних способів доставки генів і вакцинації. У деяких варіантах здійснення імунні клітини виділяють від суб'єкта, експандують ex vivo без генетичної модифікації і потім повторно вводять суб'єкту.

Імунні клітини за цим розкриттям містять рецептори, які зв'язуються з антигенами, такими як антиген, що кодується екзогенно доставленою нуклеїновою кислотою, запропонованими в цьому документі. У деяких варіантах здійснення лейкоцит модифікований (наприклад,

генетично модифікований) для експресії рецептора, який зв'язується з антигеном. У деяких варіантах здійснення рецептор може являти собою антигенний рецептор, що зустрічається в природі, (зазвичай експресований на імунній клітині), рекомбінантний антигенний рецептор (зазвичай не експресований на імунній клітині) або химерний антигенний рецептор (CAR).
 5 Рекомбінантні антигенні рецептори та рецептори, що зустрічаються в природі, що охоплюються цим розкриттям, включають Т-клітинні рецептори, В-клітинні рецептори, NK-клітинні рецептори, NKT-клітинні рецептори і рецептори дендритних клітин. Термін "химерний антигенний рецептор" стосується рецептору імунних клітин, сконструйований для розпізнавання і зв'язування антигену, що експресується пухлинними клітинами. Зазвичай CAR конструюється для Т-клітини
 10 і являє собою химеру з сигнального домену комплексу Т-клітинних рецепторів (TcR) і домену, що розпізнає антиген (наприклад, одноланцюговий фрагмент (scFv) антитіла) (Enblad et al., Human Gene Therapy. 2015; 26(8): 498-505), розкриття якої включено в цей документ шляхом посилання в повному обсязі.

У деяких варіантах здійснення антигензв'язувальний рецептор являє собою химерний антигенний рецептор (CAR). Т-клітина, яка експресує CAR, називається "Т-клітиною CAR". CAR Т-клітинний рецептор в деяких варіантах здійснення містить сигнальний домен Т-клітинного рецепторного (TcR) комплексу і домен, що розпізнає антиген (наприклад, одноланцюговий фрагмент (scFv) антитіла) (Enblad et al., Human Gene Therapy. 2015; 26(8): 498-505), розкриття якої включено в цей документ за допомогою посилання в повному обсязі.

Існує чотири покоління CAR, кожне з яких містить різні компоненти. CAR першого покоління приєднують отриманий з антитіл scFv до внутрішньоклітинного сигнального домену CD3-дзета (дзета або z) Т-клітинного рецептора через шарнірний і трансмембранний домени. CAR другого покоління містять додатковий домен, наприклад, CD28, 4-1BB (41BB) або ICOS, для забезпечення коstimулюючого сигналу. CAR третього покоління містять два коstimулюючі домени, злиті з CD3-дзета-ланцюгом TcR. Коstimулюючі домени третього покоління можуть містити, наприклад, комбінацію CD3z, CD27, CD28, 4-1BB, ICOS або OX40. CAR в деяких варіантах здійснення містять ектодомени (наприклад, CD3), зазвичай отриманий з одноланцюгового варіабельного фрагмента (scFv), шарнірного, трансмембранного домену і ендодому з одним (першого покоління), двома (другого покоління) або трьома (третього покоління) сигнальними домонами, отриманими з CD3Z і/або коstimулюючих молекул (Maude et al., Blood. 2015; 125(26): 4017-4023; Kakarla and Gottschalk, Cancer J. 2014; 20(2): 151-155, розкриття яких включено в цей документ шляхом посилання в повному обсязі.

У деяких варіантах здійснення химерний антигенний рецептор (CAR) являє собою Т-клітину, переспрямовану для універсального знищення цитокінів (TRUCK), також відому як CAR четвертого покоління. TRUCK являють собою CAR-переспрямовані Т-клітини, які використовуються в якості носіїв для продукування і вивільнення трансгенного цитокіну, який накопичується в цільовій тканині, наприклад, в цільовій пухлинній тканині. Трансгенний цитокін вивільняється при впливі CAR на мішень. Клітини TRUCK можуть депонувати різні терапевтичні цитокіни в мішені. Це може призводити до терапевтичних концентрацій в цільовій ділянці і
 40 усуває системну токсичності.

CAR зазвичай розрізняється за своїми функціональними властивостями. Сигнальний домен CD3-дзета Т-клітинного рецептора при залученні активує та індукує проліферацію Т-клітин, але може призводити і до анергії (відсутності реакції захисних механізмів організму, що призводить до прямої індукції толерантності периферичних лімфоцитів). Лімфоцити вважаються анергічними, якщо вони не відповідають на певний антиген. Додавання коstimулюючого домену в CAR другого покоління поліпшило реплікативну здатність і стійкість модифікованих Т-клітин. Аналогічні протипухлинні ефекти спостерігаються *in vitro* в разі CAR CD28 або 4-1BB, однак доклінічні дослідження *in vivo* показують, що CAR 4-1BB можуть викликати більш високу проліферацію і/або стійкість. Клінічні випробування показують, що обидва ці CAR другого
 50 покоління здатні індукувати істотну проліферацію Т-клітин *in vivo*, але CAR, що містять коstimулюючий домен 4-1BB, очевидно, зберігаються довше. CAR третього покоління об'єднують кілька сигнальних доменів (коstimулюючих) для підвищення ефективності. CAR четвертого покоління додатково модифіковані конститутивно або індукційною експресійною касетою трансгенного цитокіну, який вивільняється Т-клітиною CAR для модуляції Т-клітинної відповіді. Див., наприклад, Enblad et al., Human Gene Therapy. 2015; 26(8): 498-505; Chmielewski and Hinrich, Expert Opinion on Biological Therapy. 2015; 15(8): 1145-1154, розкриття яких включені в цей документ шляхом посилання в повному обсязі.

У деяких варіантах здійснення ілюстративний імунотерапевтичний агент являє собою химерний антигенний рецептор CAR першого покоління. У деяких варіантах здійснення химерний антигенний рецептор являє собою CAR другого покоління. У деяких варіантах

здійснення химерний антигенний рецептор являє собою CAR третього покоління. У деяких варіантах здійснення химерний антигенний рецептор являє собою CAR четвертого покоління або Т-клітину, переспрямовану для універсального знищення цитокінів (TRUCK).

У деяких варіантах здійснення химерний антигенний рецептор (CAR) містить позаклітинний домен, що включає антигензв'язувальний домен, трансмембранний домен і цитоплазматичний домен. У деяких варіантах здійснення CAR є повністю людським. У деяких варіантах здійснення антигензв'язувальний домен CAR є специфічним для одного або більше антигенів. У деяких варіантах здійснення "спейсерний" домен або "шарнірний" домен розташований між позаклітинним доменом (що включає антигензв'язувальний домен) і трансмембранним доменом CAR або між цитоплазматичним доменом і трансмембранним доменом CAR. "Спейсерний домен" стосується будь-якого олігопептиду або поліпептиду, який виконує функцію для зв'язування трансмембранного домену з позаклітинним доменом і/або цитоплазматичним доменом в поліпептидному ланцюзі. "Шарнірний домен" стосується будь-якого олігопептиду або поліпептиду, який функціонує для забезпечення гнучкості CAR або його доменів або для запобігання стеричного затруднення CAR або його доменів. У деяких варіантах здійснення спейсерний домен або шарнірний домен може містити до 300 амінокислот (наприклад, від 10 до 100 амінокислот або від 5 до 20 амінокислот). У деяких варіантах здійснення один або більше спейсерних доменів можуть бути включені в інші області CAR.

У деяких варіантах здійснення CAR за цим винаходом містить антигензв'язувальний домен, як-от одноланцюговий Fv (scFv), специфічний для пухлинного антигену. Вибір зв'язувального домену залежить від типу та кількості лігандів, що визначають поверхню клітини-мішені. Наприклад, антигензв'язувальний домен може бути вибраний для розпізнавання ліганду, який виступає в якості маркеру клітинної поверхні на клітинах-мішенях, асоційованих із конкретним патологічним станом, як-от рак або автоімунне захворювання. Таким чином, приклади маркерів клітинної поверхні, які можуть виступати в якості лігандів для антигензв'язувального домену в CAR за цим винаходом, включають маркери, асоційовані з раковими клітинами і/або іншими формами патологічних клітин. У деяких варіантах здійснення CAR сконструйований для націлювання на пухлинний антиген, що становить інтерес, за допомогою конструювання необхідного антигензв'язувального домену, який специфічно зв'язується з антигеном на клітині пухлини, кодованій сконструйованою нуклеїновою кислотою, як представлено в цьому документі.

Антигензв'язувальний домен (наприклад, scFv), який "специфічно зв'язується" з мішенню або епітопом, є терміном, зрозумілим у цій галузі, і способи визначення такого специфічного зв'язування також відомі в цій області. Вважається, що молекула демонструє "специфічне зв'язування", якщо вона реагує або зв'язується частіше, швидше, з більшою тривалістю та/або більшою афінністю з конкретним антигеном-мішенню, ніж з альтернативними мішенями. Антигензв'язувальний домен (наприклад, scFv) який специфічно зв'язується з першим антигеном-мішенню, може специфічно зв'язуватися або не зв'язуватися з другим антигеном-мішенню. Таким чином, "специфічне зв'язування" не обов'язково потребує виключного зв'язування (хоча може його включати).

У деяких варіантах здійснення імунні клітини, що експресують CAR, генетично модифіковані для розпізнавання множини мішеней або антигенів, що дозволяє розпізнавати унікальні профілі експресії мішені або антигену на пухлинних клітинах. Приклади CAR, які можуть зв'язуватися з декількома мішенями, включають "CAR з розділеним сигналом", які обмежують повну активацію імунних клітин щодо пухлин, що експресують кілька антигенів; "тандемні CAR" (TanCAR), які містять позаклітинні домени з двома scFv; і "універсальні CAR позаклітинного домену", які вводять авідин або специфічний до флуоресцеїн-ізотіоціанату (FITC) scFv для розпізнавання пухлинних клітин, які були інкубовані з міченими моноклональними антитілами (Mab).

CAR вважають "біспецифічним", якщо він розпізнає два окремі антигени (має два окремі домени розпізнавання антигену). У деяких варіантах здійснення біспецифічний CAR складається з двох окремих доменів розпізнавання антигену, присутніх у тандемі на одному трансгенному рецепторі (що називається TanCAR; див., наприклад, Grada Z et al. Molecular Therapy Nucleic Acids 2013; 2: e105, включений до цього документа за допомогою посилання в усій своїй повноті). Таким чином, у деяких варіантах здійснення способи включають доставку в пухлину комбінації, що містить кристалічну сольову форму Сполуки 1 та імунотерапевтичний агент, причому імунотерапевтичний агент являє собою сконструйовану нуклеїнову кислоту, яка кодує антиген, або доставку в пухлину сконструйованої нуклеїнової кислоти і доставку в пухлину імунної клітини, що експресує біспецифічний CAR, який зв'язується з двома антигенами, один з яких кодований сконструйованою нуклеїновою кислотою.

У деяких варіантах здійснення CAR являє собою антиген-специфічний інгібуючий CAR

(iCAR), який можна застосовувати, наприклад, для запобігання токсичності поза пухлиною (Fedorov, V D et al. Sci. Transl. Med., опублікований онлайн 11 грудня 2013 р., включений до цього документу за допомогою посилання в усій своїй повноті). iCAR містять антиген-специфічний інгібуючий рецептор, наприклад, для блокування неспецифічної імуносупресії, яка

може бути наслідком додаткової експресії пухлинної мішені. iCAR можуть бути засновані, наприклад, на інгібуючих молекулах CTLA-4 або PD-1. У деяких варіантах здійснення ці iCAR блокують Т-клітинні відповіді від Т-клітин, активованих або їх ендogenous Т-клітинним рецептором, або активуючим CAR. У деяких варіантах здійснення цей ефект інгібування є тимчасовим.

У деяких варіантах здійснення CAR можна застосовувати в перенесенні адоптивних клітин, причому імунні клітини видалюють у суб'єкта і модифікують таким чином, що вони експресують рецептори, специфічні до антигену, наприклад, пухлинно-специфічного антигену. Модифіковані імунні клітини, які потім можуть розпізнавати і знищувати ракові клітини, повторно вводять суб'єкту (Pule et al., Cytotherapy. 2003; 5(3): 211-226; Maude et al., Blood. 2015; 125(26): 4017-4023, кожна з яких включена в цей документ за допомогою посилання в усій своїй повноті).

Відповідно до інших аспектів цього винаходу, антигенний компонент пухлини у вакцині за цим винаходом являє собою будь-який природний або синтетичний асоційований з пухлиною білок або пептид або комбінацію асоційованих із пухлиною білків і/або пептидів або глікопротеїнів або глікопептидів. У інших аспектах антигенний компонент може бути специфічним для пацієнта або спільним для багатьох або більшості пацієнтів із конкретним типом раку. Відповідно до одного з аспектів, антигенний компонент складається з клітинного лізату, отриманого з пухлинної тканини, видаленої у пацієнта, який проходить лікування. В іншому аспекті лізат може бути сконструйований або синтезований із екзосоми, отриманої з пухлинної тканини. У ще одному аспекті антигенний компонент складається з клітинного лізату, отриманого з пухлинної тканини, виділеної з одного або більше неспоріднених індивідів або пухлинних клітинних ліній.

У різних варіантах здійснення ілюстративний імунотерапевтичний агент містить одну або більше протиракових вакцин для застосування у комбінації з кристалічною сольовою формою Сполуки 1. Асоційований з пухлиною антигенний компонент вакцини може бути здійснений за допомогою будь-якої з різних добре відомих методик. Для окремих білкових компонентів антигенний білок виділяють з пухлинної тканини або пухлинної клітинної лінії за допомогою стандартних хроматографічних способів, як-от вискоєфективна рідинна хроматографія або афінна хроматографія або, в якості альтернативи, його синтезують за допомогою стандартної технології рекомбінантної ДНК у відповідній експресійній системі, як-от *E. coli*, дріжджі або рослин. Асоційований з пухлиною антигенний білок потім очищають від системи експресії стандартними хроматографічними способами. У випадку пептидних антигенних компонентів, зазвичай їх отримують за допомогою стандартного автоматизованого синтезу. Білки та пептиди можуть бути модифіковані за допомогою додавання амінокислот, ліпідів та інших агентів для покращення їх введення в систему доставки вакцини (наприклад, багаточасового ліпосома). Для асоційованого з пухлиною антигенного компонента, отриманого з власної пухлини пацієнта, або пухлин інших індивідів, або клітинних ліній, тканину пухлину або суспензію окремих клітин, отриману з пухлинної тканини, зазвичай гомогенізують у відповідному буфері. Гомогенат також може бути фракціонований, наприклад, за допомогою центрифугування для виділення конкретних клітинних компонентів, як-от клітинні мембрани або розчинний матеріал. Пухлинний матеріал можна застосовувати безпосередньо, або асоційовані з пухлиною антигени можна екстрагувати для введення у вакцину з використанням буфера, що містить низьку концентрацію відповідного агента, такого як детергент. Прикладом придатного детергенту для екстракції антигенних білків із пухлинної тканини, пухлинних клітин і пухлинних клітинних мембран є дигептаноїл фосфатидилхолін. Екзосоми, утворені з пухлинної тканини або пухлинних клітин, незалежно від того, чи є вони аутологічними або гетерологічними пацієнту, можна застосовувати для антигенного компонента для включення у вакцину або в якості вихідного матеріалу для екстракції асоційованих із пухлиною антигенів.

У деяких варіантах здійснення цього розкриття комбінована терапія включає кристалічну сольову форму Сполуки 1 у комбінації з імунотерапевтичним агентом на основі протиракової вакцини. У різних прикладах протиракова вакцина включає щонайменше один асоційований із пухлиною антиген, щонайменше один імуностимулятор і необов'язково щонайменше один клітинний імунотерапевтичний агент. У деяких варіантах здійснення імуностимулюючий компонент в протираковій вакцині за цим розкриттям являє собою будь-який модифікатор біологічної відповіді (BRM), здатний підсилювати терапевтичну ефективність протиракової вакцини для індукції гуморальної і клітинної імунних відповідей проти ракових клітин у пацієнта.

Відповідно до одного з аспектів імуностимулятор являє собою цитокін або комбінацію цитокінів. Приклади таких цитокінів включають інтерферони, як-от IFN-гамма, інтерлейкіни, як-от IL-2, IL-15 і IL-23, колонієстимулюючі фактори, як-от M-CSF і GM-CSF, і фактор некрозу пухлини. Відповідно до іншого аспекту імуностимулюючий компонент розкритої протиракової вакцини

5 включає одне або більше імуностимулюючих агентів ад'ювантного типу, як-от агоністи толл-подібних рецепторів APC або костимулюючі/мембранні білки клітинної адгезії, з імуностимулюючими цитокінами або без них. Приклади агоністів толл-подібних рецепторів включають ліпід A і CpG і костимулюючі/адгезійні білки, як-от CD80, CD86 і ICAM-1.

У деяких варіантах здійснення імуностимулятор вибраний з групи, що включає IFN-гамма (IFN- γ), IL-2, IL-15, IL-23, M-CSF, GM-CSF, фактор некрозу пухлини, ліпід A, CpG, CD80, CD86 і ICAM-1 або їх комбінації. Відповідно до інших аспектів клітинний імунотерапевтичний агент вибраний з групи, що включає дендритні клітини, Т-лімфоцити, що інфільтрують пухлину, модифіковані химерним антигенним рецептором ефекторні Т-клітини, спрямовані на тип пухлини пацієнта, В лімфоцити, природні клітини-кілери, клітини кісного мозку та будь-які інші

10 клітини імунної системи пацієнта або їх комбінації. В одному аспекті імуносімулятор протиракової вакцини включає один або більше цитокінів, як-от інтерлейкін 2 (IL-2), GM-CSF, M-CSF та інтерферон-гама (IFN- γ), один або більше агоністів толл-подібних рецепторів та/або ад'ювантів, як-от монофосфориловий ліпід A, ліпід A, ліпідний кон'югат мураміддипептиду (MDP) та дволанцюгова PHK, або один або більше костимулюючих мембранних білків та/або

20 білків клітинної адгезії, як-от CD80, CD86 та ICAM-1, або будь-яку комбінацію переліченого вище. В одному аспекті протиракова вакцина включає імуностимулятор, який являє собою цитокін, вибраний з групи, що складається з інтерлейкіну 2 (IL-2), GM-CSF, M-CSF і інтерферону-гамма (IFN- γ). В іншому аспекті протиракова вакцина включає імуносімулятор, який являє собою агоніст толл-подібних рецепторів та/або ад'ювант, вибраний із групи, яка

25 включає монофосфориловий ліпід A, ліпід A і ліпідний кон'югат мураміддипептиду (MDP) і дволанцюгову PHK. В ще одному аспекті протиракова вакцина включає імуностимулятор, який являє собою костимулюючий мембранний білок і/або білок клітинної адгезії, вибраний з групи, що складається з CD80, CD86 і ICAM-1.

У різних варіантах здійснення імунотерапевтичний агент може включати протиракову

30 вакцину, причому протиракова вакцина включає будь-який пухлинний антиген, який можна потенційно використовувати для конструювання злитого білка за цим винаходом і, зокрема, наступне: (а) раково-тестикулярні антигени, в тому числі NY-ESO-1, SSX2, SCP1, а також RAGE, BAGE, GAGE і поліпептиди сімейства MAGE, наприклад, GAGE-1, GAGE-2, MAGE-1 MAGE-2, MAGE-3, MAGE-4, MAGE-5, MAGE-6 і MAGE-12, які можна використовувати, наприклад, для

35 лікування меланоми, пухлин легень, голови і шиї, NSCLC, пухлин молочної залози, шлунково-кишкового тракту і сечового міхура; (b) мутовані антигени, включаючи p53, асоційовані з різними солідними пухлинами, наприклад, колоректальним раком, раком легень, голови і шиї; p21/Ras, асоційований, наприклад, з меланомою, раком підшлункової залози і колоректальним раком; CDK4, асоційований, наприклад, з меланомою; MUM1, асоційований, наприклад, з меланомою;

40 каспаза-8, асоційована, наприклад, з раком голови і шиї; CIA 0205, асоційований, наприклад, з раком сечового міхура; HLA-A2-R1701, бета-катенін, асоційований, наприклад, з меланомою; TCR, асоційований, наприклад, з Т-клітинною неходжкінською лімфомою; BCR-abl, асоційований, наприклад, з хронічним мієлогенним лейкозом; тріозофосфатізомераза; KIA 0205; CDC-27 і LDLR-FUT; (c) антигени, які надекспресуються, в тому числі галектин 4, асоційований,

45 наприклад, з колоректальним раком; галектин 9, асоційований, наприклад, з хворобою Ходжкіна; протеїназу 3, асоційовану, наприклад, з хронічним мієлогенним лейкозом; WT 1, асоційований, наприклад, з різними видами лейкозів; карбоангідразу, асоційовану, наприклад, з раком нирки; альдолазу A, асоційовану, наприклад, з раком легені; PRAME, асоційований, наприклад, з меланомою; HER-2/неу, асоційований, наприклад, з раком молочної залози,

50 товстої кишки, легені і яєчника; мамаглобін, альфа-фетопротейн, асоційовані, наприклад, з гепатомою; KSA, асоційований, наприклад, з колоректальним раком; гастрин, асоційований, наприклад, з раком підшлункової залози і стравоходу; каталітичний білок теломерази, MUC-1, асоційований, наприклад, з раком молочної залози і яєчників; G-250, асоційований, наприклад, з нирково-клітинною карциномою; p53, асоційований, наприклад, з раком молочної залози,

55 товстої кишки; і карциномембріональний антиген, асоційований, наприклад, з раком молочної залози, раком легені та видами раку шлунково-кишкового тракту, як-от колоректальний рак; (d) загальні антигени, включаючи антигени диференціювання меланоми і меланоцитів, як-от MART-1/Melan A; gp100; MC1R; рецептор меланоцитостимулюючого гормону; тирозинази; асоційований з тирозиназою білок 1/TRP1 і асоційований з тирозиназою білок-2/TRP2,

60 асоційований, наприклад, з меланомою; (e) антигени, асоційовані з передміжуровою залозою,

включаючи PAP, PSA, PSMA, PSH-P1, PSM-P1, PSM-P2, асоційовані, наприклад, з раком передміхурової залози; (f) імуноглобулінові ідіотипи, асоційовані з мієломою і В-клітинними лімфомами. У деяких варіантах здійснення один або більше ТАА може бути вибраний із пі 5, Hom/Mel-40, H-Ras, E2A-PRL, H4-RET, IGH-IGK, MYL-RAR, антигенів вірусу Епштейна-Барр, EBNA, антигенів папіломавірусу людини (HPV), в тому числі E6 і E7, антигени вірусу В і С, антигени лімфотропного Т-клітинного вірусу, TSP-180, pl85erbB2, pl 80erbB-3, c-met, mn-23H1, TAG-72-4, CA 19-9, CA 72-4, CAM 17.1, NuMa, K-ras, пі 6, TAGE, PSCA, CT7, 43-9F, 5T4, 791 Tgp72, beta-HCG, BCA225, BTAA, CA 125, CA 15-3 (CA 27.29\BCAA), CA 195, CA 242, CA-50, CAM43, CD68\KP1, CO-029, FGF-5, Ga733 (EpCAM), HTgp-175, M344, MA-50, MG7-Ag, MOV18, NB/70K, NY-CO-1, RCAS1, SDCCAG16, TA-90 (що зв'язує Mac-2 білок/зв'язаний із циклофіліном С білок), TAAL6, TAG72, TLP, TPS або будь-якої їх комбінації.

У деяких варіантах здійснення в цьому розкритті представлена кристалічна сольова форма Сполуки 1 для застосування в комбінації з протираковою вакциною, яка може включати пухлинний антиген, що містить всю амінокислотну послідовність, її частину або конкретні імуногенні епітопи людського білка.

У різних варіантах здійснення ілюстративний імунотерапевтичний агент може включати мРНК, здатну кодувати будь-який один або декілька з вищезазначених ракових антигенів, придатних для синтезу протиракової вакцини. У деяких ілюстративних варіантах здійснення протиракова вакцина на основі мРНК може мати одну або більше з таких властивостей: а) мРНК, що кодує кожен раковий антиген, перемижується сайтами, чутливими до розщеплення; б) мРНК, що кодує кожен раковий антиген, зв'язана безпосередньо одна з одною без лінкеру; с) мРНК, що кодує кожен раковий антиген, зв'язана одна з одною нуклеотидним лінкером; d) кожен раковий антиген включає 20–40 амінокислот і центрально розташовану мутацію SNP; e) щонайменше 40 % ракових антигенів мають найвищу афінність до молекул МНС класу I від суб'єкта; f) щонайменше 40 % ракових антигенів мають найвищу афінність до молекул МНС класу II від суб'єкта; g) щонайменше 40 % ракових антигенів мають передбачену афінність зв'язування IC₅₀ > 500 nM для HLA-A, HLA-B і/або DRB1; h) мРНК кодує від 1 до 15 ракових антигенів; i) 10-60 % ракових антигенів мають афінність зв'язування з МНС класу I, і 10-60 % ракових антигенів мають афінність зв'язування з МНС класу II; і/або j) мРНК, що кодує ракові антигени, розташована так, що ракові антигени упорядковуються для мінімізації псевдоепітопів.

У різних варіантах здійснення комбінація, яка містить кристалічну сольову форму Сполуки 1 та імунотерапевтичний агент протиракової вакцини, розкрита в цьому документі, може бути використана для виклику імунної відповіді у суб'єкта проти ракового антигену. Спосіб включає введення суб'єкту РНК-вакцини, що містить щонайменше один РНК-поліонуклеотид, який має відкриту рамку зчитування, яка кодує щонайменше один антигенний поліпептид або його імуногенний фрагмент, таким чином індукуючи у суб'єкта імунну відповідь, специфічну до антигенного поліпептиду або його імуногенного фрагменту в поєднанні з введенням кристалічної сольової форми Сполуки 1 або в тій самій композиції, або в окремій композиції, що вводяться одночасно або послідовно, причому титр антигена проти антигенного поліпептиду у суб'єкта підвищується після вакцинації у порівнянні з титром антитіла проти антигенного поліпептиду у суб'єкта, вакцинованого профілактично ефективною дозою традиційної протиракової вакцини. "Антитіло до антигенного поліпептиду" являє собою сироваткове антитіло, яке специфічно зв'язується з антигенними поліпептидом.

Профілактично ефективна доза являє собою терапевтично ефективну дозу, яка запобігає прогресуванню раку на клінічно прийнятному рівні. У деяких варіантах здійснення терапевтично ефективна доза являє собою дозу, вказану в вкладиші в упаковці вакцини. У контексті даного документа традиційна вакцина стосується вакцини, відмінної від мРНК-вакцин за цим винаходом. Наприклад, традиційна вакцина включає без обмеження вакцини проти живих мікроорганізмів, вакцини з убитими мікроорганізмами, субодичні вакцини, антигенні білкові вакцини, ДНК-вакцини тощо. В ілюстративних варіантах здійснення традиційна вакцина являє собою вакцину, яка отримала схвалення регулюючих органів і/або зареєстрована національним органом з регулювання лікарських засобів, наприклад, Управлінням із санітарного нагляду за якістю харчових продуктів і медикаментів (FDA) в США або Європейським агентством з лікарських засобів (EMA).

У деяких варіантах здійснення титр антитіл проти антигенного поліпептиду у суб'єкта збільшується з 1 log до 10 log після вакцинації в порівнянні з титром антитіл проти антигенного поліпептиду у суб'єкта, вакцинованого профілактично ефективною дозою традиційної вакцини проти раку. У деяких варіантах здійснення титр антитіл проти антигенного поліпептиду у суб'єкта збільшується до 1 log після вакцинації в порівнянні з титром антитіл проти антигенного поліпептиду у суб'єкта, вакцинованого профілактично ефективною дозою традиційної вакцини

проти раку. У деяких варіантах здійснення титр антитіл проти антигенного поліпептиду у суб'єкта збільшується до 2 log після вакцинації в порівнянні з титром антитіл проти антигенного поліпептиду у суб'єкта, вакцинованого профілактично ефективною дозою традиційної вакцини проти раку.

В аспектах за цим винаходом запропоновані вакцини на основі нуклеїнових кислот, що містять один або більше полінуклеотидів РНК, які мають відкриту рамку зчитування, що кодує перший антигенний поліпептид, при цьому полінуклеотид РНК присутній в композиції для введення *in vivo* господареві, який забезпечує титр антитіл, що перевищує критерій серозахисту для першого антигену для прийнятного відсотка людей. У деяких варіантах здійснення титр антитіл, що продукуються мРНК-вакцинами за цим винаходом, являє собою титр нейтралізуючих антитіл. У деяких варіантах здійснення титр нейтралізуючих антитіл є більшим, ніж у білкової вакцини. В інших варіантах здійснення титр нейтралізуючих антитіл, які продукуються вакцинами мРНК за цим винаходом, більше, ніж у ад'ювантної білкової вакцини. В інших варіантах здійснення титр нейтралізуючих антитіл, що продукуються вакцинами мРНК за цим винаходом, становить 1000–10000, 1200–10000, 1400–10000, 1500–10000, 1000–5000, 1000–4000, 1800–10000, 2000–10000, 2000–5000, 2000–3000, 2000–4000, 3000–5000, 3000–4000 або 2000–2500. Титр нейтралізації зазвичай виражають як максимальне розведення сироватки, необхідне для досягнення 50 % зниження кількості бляшок.

У переважних аспектах імунотерапевтичні агенти на основі РНК-вакцини за цим винаходом (наприклад, вакцини мРНК) продукують профілактично і/або терапевтично ефективні рівні, концентрації та/або титри антиген-специфічних антитіл в крові або сироватці вакцинованого суб'єкта. Згідно з визначенням, наведеним у цьому документі, термін "титр антитіл" стосується кількості антиген-специфічного антитіла, що продукується у суб'єкта, наприклад у людини. В ілюстративних варіантах здійснення титр антитіл виражається як величина, зворотна найбільшому розведенню (в серійному розведенні), яке все ще дає позитивний результат. В ілюстративних варіантах здійснення титр антитіл визначають або вимірюють за допомогою імуоферментного твердофазного аналізу (ІФА). В ілюстративних варіантах здійснення титр антитіл визначають або вимірюють за допомогою аналізу нейтралізації, наприклад, за допомогою аналізу мікронейтралізації. У деяких аспектах вимірювання титру антитіл виражається як співвідношення, наприклад 1:40, 1:100 тощо.

В ілюстративних варіантах здійснення цього винаходу ефективна вакцина забезпечує титр антитіл більше 1:40, більше 1:100, більше 1:400, більше 1:1000, більше 1:2000, більше 1:3000, більше 1:4000, більше 1:500, більше 1:6000, більше 1:7500, більше 1:10000. В ілюстративних варіантах здійснення титр антитіл продукується або досягається через 10 днів після вакцинації, через 20 днів після вакцинації, через 30 днів після вакцинації, через 40 днів після вакцинації або через 50 або більше днів після вакцинації. В ілюстративних варіантах здійснення титр продукується або досягається після введення суб'єкту разової дози вакцини. В інших варіантах здійснення титр утворюється або досягається після декількох доз, наприклад, після першої і другої дози (наприклад, бустерної дози). В ілюстративних аспектах винаходу антиген-специфічні антитіла вимірюються в одиницях мкг/мл або вимірюються в одиницях МО/л (міжнародних одиниць на літр) або мМО/мл (міжнародних мілі-одиниць на мл). В ілюстративних варіантах здійснення винаходу ефективна вакцина забезпечує більше 0,5 мкг/мл, більше 0,1 мкг/мл, більше 0,2 мкг/мл, більше 0,35 мкг/мл, більше 0,5 мкг/мл, більше 1 мкг/мл, більше 2 мкг/мл, більше 5 мкг/мл або більше 10 мкг/мл. В ілюстративних варіантах здійснення винаходу ефективна вакцина забезпечує більше 10 мМО/мл, більше 20 мМО/мл, більше 50 мМО/мл, більше 100 мМО/мл, більше 200 мМО/мл, більше 500 мМО/мл або більше 1000 мМО/мл. В ілюстративних варіантах здійснення рівень або концентрація антитіл виробляється або досягається через 10 днів після вакцинації, через 20 днів після вакцинації, через 30 днів після вакцинації, через 40 днів після вакцинації або через 50 або більше днів після вакцинації. В ілюстративних варіантах здійснення рівень або концентрація виробляється або досягається після введення однієї дози вакцини. В інших варіантах здійснення рівень або концентрація виробляється або досягається після декількох доз, наприклад, після першої і другої дози (наприклад, бустерної дози). В ілюстративних варіантах здійснення рівень або концентрація антитіл визначають або вимірюють за допомогою імуоферментного твердофазного аналізу (ІФА). В ілюстративних варіантах здійснення рівень або концентрацію антитіл визначають або вимірюють за допомогою аналізу нейтралізації, наприклад, за допомогою аналізу мікронейтралізації. Також запропоновані вакцини на основі нуклеїнової кислоти, що містять один або більше полінуклеотидів РНК, що мають відкриту рамку зчитування, яка кодує перший антигенний поліпептид або конкатемерний поліпептид, причому полінуклеотид РНК присутній в композиції для введення *in vivo* господареві для отримання більш тривалого високого титру

антитіл, ніж титр антитіл, викликаний вакциною мРНК, що містить стабілізуючий елемент, або що складається з ад'ювантом і кодує перший антигенний поліпептид. У деяких варіантах здійснення РНК-полінуклеотид складений для отримання нейтралізуючих антитіл протягом одного тижня після одноразового введення. У деяких варіантах здійснення ад'ювант вибраний з катіонного пептиду і імуностимулюючої нуклеїнової кислоти. У деяких варіантах здійснення катіонний пептид являє собою протамін.

Імунотерапевтичні агенти, які містять вакцину на основі нуклеїнової кислоти, що містить один або більше полінуклеотидів РНК з відкритою рамкою зчитування, що містить щонайменше одну хімічну модифікацію або необов'язково не включає модифікацію нуклеотиду, відкриту рамку зчитування, що кодує перший антигенний поліпептид або конкатемерний поліпептид, причому полінуклеотид РНК присутній в композиції для введення господареві *in vivo*, так чином, що рівень експресії антигену в господарі значно перевищує рівень експресії антигену, що продукується вакциною мРНК, що має стабілізуючий елемент або що містить ад'ювант і кодує перший антигенний поліпептид.

В інших аспектах запропоновані вакцини на основі нуклеїнових кислот, що містять один або більше полінуклеотидів РНК, які мають відкриту рамку зчитування, що включає щонайменше одну хімічну модифікацію або необов'язково не включає модифікацію нуклеотиду, відкриту рамку зчитування, що кодує перший антигенний поліпептид або конкатемерний поліпептид, причому вакцина має щонайменше в 10 разів менше полінуклеотиду РНК, ніж потрібно для немодифікованої вакцини мРНК для отримання еквівалентного титру антитіл. У деяких варіантах здійснення полінуклеотид РНК присутній в дозуванні 25-100 мкг.

В аспектах цього винаходу також запропонована одиниця застосування вакцини, яка включає від 10 мкг до 400 мкг одного або більше полінуклеотидів РНК, які мають відкриту рамку зчитування, що включає щонайменше одну хімічну модифікацію або необов'язково не включає модифікацію нуклеотидів, причому відкрита рамка зчитування кодує перший антигенний поліпептид або конкатемерний поліпептид і фармацевтично прийнятний носій або наповнювач, складений для доставки суб'єкту-людині. У деяких варіантах здійснення вакцина додатково містить катіонну ліпідну наночастинку.

Аспекти цього винаходу стосуються способів створення, підтримання або відновлення антигенної пам'яті до пухлини у індивіда або популяції індивідів, що включають введення зазначеному індивіду або популяції антигенної вакцини з нуклеїною кислотою, пам'ять, що містить (а) щонайменше один полінуклеотид РНК, що включає щонайменше одну хімічну модифікацію або необов'язково не включає модифікацію нуклеотидів нуклеотиду, і дві або більше оптимізованих за кодом відкритих рамок зчитування, при цьому зазначені відкриті рамки зчитування кодують набір еталонних антигенних поліпептидів, і (б) необов'язково фармацевтично прийнятний наповнювач. У деяких варіантах здійснення вакцину вводять індивіду шляхом вибраного з групи способу, що включає внутрішньом'язове введення, внутрішньоскірне введення і підшкірне введення. У деяких варіантах здійснення етап введення включає введення в контакт м'язової тканини суб'єкта з пристроєм, придатним для ін'єкції композиції. У деяких варіантах здійснення етап введення включає введення в контакт м'язової тканини суб'єкта з пристроєм, придатним для ін'єкції композиції в комбінації з електропорацією.

В аспектах цього винаходу пропонуються способи вакцинації суб'єкта, що включають введення суб'єкту одноразової дози від 25 мкг/кг до 400 мкг/кг вакцини на основі нуклеїнової кислоти, що містить один або більше полінуклеотидів РНК, що мають відкриту рамку зчитування, яка кодує перший антигенний поліпептид або конкатемерний поліпептид в ефективній кількості для вакцинації суб'єкта.

В інших аспектах пропонуються вакцини на основі нуклеїнової кислоти, що містять один або більше полінуклеотидів РНК, які мають відкриту рамку зчитування, що включає щонайменше одну хімічну модифікацію, відкриту рамку зчитування, що кодує перший антигенний поліпептид або конкатемерний поліпептид, при цьому вакцина має щонайменше в 10 разів менше полінуклеотиду РНК, ніж потрібно для немодифікованої вакцини мРНК для отримання еквівалентного титру антитіл. У деяких варіантах здійснення полінуклеотид РНК присутній в дозуванні 25-100 мкг.

У деяких варіантах здійснення кристалічну сольову форму Сполуки 1 можна застосовувати в комбінації з імунотерапевтичним агентом на основі біспецифічного антитіла. Біспецифічне антитіло може включати білкову конструкцію, що має перший антигензв'язувальний фрагмент і другий антигензв'язувальний сайт, який зв'язується з цитотоксичною імунною клітиною. Перший антигензв'язувальний сайт може зв'язуватися з пухлинним антигеном, який піддається лікуванню комбінацією за цим винаходом. Наприклад, перший антигензв'язувальний фрагмент може зв'язуватися з необмежувальним прикладом пухлинних антигенів, вибраних із EGFR,

HGFR, Her2, Ep-CAM, CD20, CD30, CD33, CD47, CD52, CD133, CEA, gpA33, муцинів, TAG-72, CIX, PSMA, фолат-зв'язувального білка, GD2, GD3, GM2, VEGF. Серед інших вказані VEGFR, інтегрин $\alpha V\beta 3$, інтегрин $\alpha 5\beta 1$, MUC1, ERBB2, ERBB3, MET, IGF1R, EPHA3, TRAILR1, TRAILR2, RANKL, FAP і тенаascin. У деяких варіантах здійснення перший антигензв'язувальний фрагмент має специфічність до білка або пептиду, який надекспресується в пухлинній клітині в порівнянні з відповідною непухлинною клітиною. У деяких варіантах здійснення перший антигензв'язувальний фрагмент має специфічність до білка, який надекспресується в пухлинній клітині в порівнянні з відповідною непухлинною клітиною. В контексті цього документа термін "відповідна непухлинна клітина" стосується непухлинної клітини, який належить до того самого типу клітин, що й вихідна пухлинна клітина. Зазначено, що такі білки не обов'язково відрізняються від пухлинних антигенів. Необмежувальні приклади включають раковомембріональний антиген (KEA), який надекспресується в більшості випадків раку товстої кишки, прямої кишки, молочної залози, легень, підшлункової залози і шлунково-кишкового тракту; рецептори херегуліну (HER-2, neu або c-erbB-2), які часто надекспресуються при раку молочної залози, яєчників, товстої кишки, легень, передміхурової залози та шийки матки; рецептор епідермального фактора росту (EGFR), який високо експресується в низці солідних пухлин, включаючи пухлини молочної залози, голови та шиї, недрібноклітинні пухлини легень і передміхурової залози; асіалоглікопротеїновий рецептор; рецептор трансферину; рецептор комплексу серпін-фермент, який експресується на гепатоцитах; рецептор фактора росту фібробластів (FGFR), який надекспресується в клітинах протокової аденокарциноми підшлункової залози; рецептор фактора росту ендотелію судин (VEGFR) для генної терапії проти ангиогенезу; рецептор фолату, який вибірково надекспресується в 90 % немущинозних карцином яєчників; глікокалікс клітинної поверхні; вуглеводні рецептори; і полімерний рецептор імуноглобуліну.

Другий антигензв'язуючий фрагмент являє собою будь-яку молекулу, яка специфічно зв'язується з антигеном або білком, або поліпептидом, що експресується на поверхні цитотоксичної імунної клітини (CIK-клітини). Ілюстративні необмежувальні антигени, що експресуються на поверхні цитотоксичних імунних клітин, придатних для застосування відповідно до цього винаходу, можуть включати CD2, CD3, CD4, CD5, CD8, CD11a, CD11b, CD14, CD16a, CD27, CD28, CD45, CD45RA, CD56, CD62L, Fc-рецептор, LFA, LFA-1, TCR $\alpha\beta$, CCR7, макрофагальний білок запалення 1a, перфорин, PD-1, PD-L1, PD-L2 або CTLA-4, LAG-3, OX40, 41BB, LIGHT, CD40, GITR, TGF-бета, TIM-3, SIRP-альфа, TIGIT, VSIG8, BTLA, SIGLEC7, SIGLEC9, ICOS, B7H3, B7H4, FAS, BTNL2, CD27 і ліганд Fas. У деяких варіантах здійснення другий антигензв'язуючий фрагмент зв'язується з CD3 цитотоксичної імунної клітини, наприклад, клітини CIK. У деяких варіантах здійснення другий антигензв'язуючий фрагмент зв'язується з CD56 цитотоксичної імунної клітини. У деяких варіантах здійснення другий антигензв'язувальний фрагмент зв'язується з рецептором Fc цитотоксичної імунної клітини. У деяких варіантах здійснення Fc-область біспецифічного антитіла зв'язується з Fc-рецептором цитотоксичної імунної клітини. У деяких варіантах здійснення другий антигензв'язуючий фрагмент являє собою будь-яку молекулу, яка специфічно зв'язується з антигеном, що експресується на поверхні цитотоксичної імунної клітини (наприклад, CIK-клітини). Другий антигензв'язуючий фрагмент є специфічним для антигену на цитотоксичній імунній клітині. Приклади цитотоксичних імунних клітин включають, але не обмежуються ними, CIK-клітини, Т-клітини, CD8+ Т-клітини, активовані Т-клітини, моноцити, природні кілери (NK), NK-Т-клітини, лімфокін-активовані кілери (LAK), макрофаги і дендритні клітини. Другий антигензв'язуючий фрагмент специфічно зв'язується з антигеном, що експресується на поверхні цитотоксичної імунної клітини. Ілюстративні необмежувальні антигени, що експресуються на поверхні цитотоксичних імунних клітин, придатних для модуляції відповідно до цього винаходу, можуть включати CD2, CD3, CD4, CD5, CD8, CD11a, CD11b, CD14, CD16a, CD27, CD28, CD45, CD45RA, CD56, CD62L, Fc-рецептор, LFA, LFA-1, TCR $\alpha\beta$, CCR7, макрофагальний білок запалення 1a, перфорин, PD-1, PD-L1, PD-L2 або CTLA-4, LAG-3, OX40, 41BB, LIGHT, CD40, GITR, TGF-бета, TIM-3, SIRP-альфа, TIGIT, VSIG8, BTLA, SIGLEC7, SIGLEC9, ICOS, B7H3, B7H4, FAS, BTNL2, CD27 і ліганд Fas. В інших варіантах здійснення модулятор біспецифічних антитіл являє собою активатор коstimуючої молекули (наприклад, агоніст OX40). В одному варіанті здійснення агоніст OX40 являє собою молекулу біспецифічного антитіла до OX40 і іншому пухлинному антигену або коstimуючому антигену. Агоніст OX40 можна вводити окремо або в комбінації з іншими імуномодуляторами, наприклад, в комбінації з інгібітором (конструкцією антитіла) PD-1, PD-L1, CTLA-4, CEACAM (наприклад, CEACAM-1, -3 і/або -5), TIM-3 або LAG-3. У деяких варіантах здійснення молекула антитіла проти OX40 являє собою біспецифічне антитіло, яке зв'язується з GITR і PD-1, PD-L1, CTLA-4, CEACAM (наприклад, CEACAM-1, -3 і/або -5), TIM-3

або LAG-3. В одному ілюстративному варіанті здійснення молекулу антитіла OX40 вводять в комбінації з молекулою антитіла проти PD-1 (наприклад, с молекулою антитіла проти PD-1, як описано в цьому документі). Молекула антитіла OX40 і молекула антитіла проти PD-1 можуть бути в формі окремої композиції антитіла або у вигляді молекули біспецифічного антитіла. В інших варіантах здійснення агоніст OX40 можна вводити в комбінації з іншою костимулюючою молекулою, наприклад, агоністом GITR, CD2, CD27, CD28, CDS, ICAM-1, LFA-1 (CD11a/CD18), ICOS (CD278), 4-1BB (CD137), CD30, CD40, BAFFR, HVEM, CD7, LIGHT, NKG2C, SLAMF7, NKp80, CD160, B7-H3 або ліганда CD83. У деяких варіантах здійснення другий антигензв'язуючий фрагмент зв'язується з рецептором Fc на цитотоксичній імунній клітині, наприклад, клітині CIK.

У деяких варіантах здійснення імунотерапевтичний агент на основі біспецифічного антитіла має специфічність до пухлинного антигену і клітини CIK, яка наближує пухлинну клітину, що експресує антиген пухлини, до клітини CIK, що призводить до елімінації пухлинної клітини за рахунок протипухлинної цитотоксичності клітини CIK. У деяких варіантах здійснення біспецифічне антитіло має специфічність у відношенні пухлинного антигену, але не має специфічність у відношенні клітини CIK, проте область Fc біспецифічного антитіла може зв'язуватися з рецептором Fc клітини CIK, що, в свою чергу, призводить до утворення пухлинної клітини в безпосередній близькості від клітини CIK, що призводить до знищення пухлинної клітини за рахунок протипухлинної цитотоксичності клітини CIK. У деяких варіантах здійснення біспецифічне антитіло має специфічність до клітини CIK, але не має специфічність до пухлинної клітини, однак Fc-область біспецифічного антитіла може зв'язуватися з Fc-рецептором пухлинної клітини, що, в свою чергу, наближує пухлинну клітину до клітини CIK, що призводить до елімінації пухлинної клітини за рахунок протипухлинної цитотоксичності клітини CIK.

У деяких варіантах здійснення кристалічну сольову форму Сполуки 1 можна застосовувати в комбінації з полівалентним антитілом/злитим білком/сконструйованим імунотерапевтичним агентом, що взаємодіє з імунними клітинами. У різних варіантах здійснення ілюстративний імунотерапевтичний агент може включати полівалентне антитіло/злитий білок/конструкцію, що взаємодіє з імунними клітинами, які можуть містити рекомбінантну структуру, наприклад, всі сконструйовані антитіла, які не імітують вихідну структуру IgG. У цьому випадку застосовуються різні стратегії мультимеризації фрагментів антитіл. Наприклад, укорочення пептидного лінкеру між V-доменами призводить до самоасоціації scFv в димер (діатіло; 55 кДа). Біспецифічні діатіла утворюються нековалентною асоціацією двох фрагментів VHA-VLB і VHB-VLA, експресованих в одній і тій самій клітині. Це призводить до утворення гетеродимеру з двома різними сайтами зв'язування. Одноланцюгові діатіла (sc-діатіла) являють собою біспецифічні молекули, в яких фрагменти VHA-VLB і VHB-VLA зв'язані один з одним додатковим третім лінкером. ТанDEMні діатіла (Tandabs) являють собою чотиривалентні біспецифічні антитіла, які генеруються двома sc-діатілами.

Також сюди включені ди-діатіла, відомі в цій області. Ця молекула з масою 130 кДа утворюється шляхом злиття діатіла з N-кінцем домену CH3 IgG, що призводить до утворення IgG-подібної структури. Іншими похідними діатіло є триатіло і тетратіло, які складаються в тримерні і тетрамерні фрагменти шляхом укорочення лінкеру до менше 5 або 0-2 залишків. Також представлені конструкції (scFv)₂, відомі як "біспецифічне захоплення Т-клітин" (BITE). BITE являють собою біспецифічні одноланцюгові антитіла, що складаються з двох фрагментів антитіл scFv, з'єднаних гнучким лінкером, які спрямовані проти поверхневого антигену на клітинах-мішенях і CD3 на Т-клітинах. Також представлені формати двовалентних (Fab)₂ і тривалентних (Fab)₃ антитіл. Також представлені міні-тіла і тримерні тіла, отримані з scFv. Ілюстративні конструкції, придатні для націлювання на пухлинні антигени, можуть включати одне або більше з: діатіла, одноланцюгового (sc)-діатіла (scFv)₂, мініантитіла, мінітіла, барназа-барстар, scFv-Fc, sc(Fab)₂, конструкції тримерних антитіл, конструкції антитіла тіатіла, конструкції антитіла-тримертіла, конструкції антитіла-тритіла, конструкції антитіла-колатіла, (scFv-TNFa)₃, F(ab)₃/DNL. Приклади цитотоксичних імунних клітин включають, але не обмежуються ними, CIK-клітини, Т-клітини, CD8+ Т-клітини, активовані Т-клітини, моноцити, природні кілери (NK), NK-Т-клітини, лімфокін-активовані кілери (LAK), макрофаги і дендритні клітини.

У деяких варіантах здійснення кристалічну сольову форму Сполуки 1 можна застосовувати в комбінації з радіокон'югованим імунотерапевтичним агентом.

У різних варіантах здійснення радіокон'югат являє собою невелику молекулу або велику молекулу (що називається цьому документі "агент, спрямований на клітинну мішень"), наприклад, поліпептид, антитіло або його фрагмент, який зв'язаний або іншим чином приєднаний до радіонукліду або множини радіонуклідів таким чином, що зв'язування

радіокон'югата з його мішенню (білком або молекулою на раковій клітині або всередині неї) призведе до загибелі або морбідності зазначеної ракової клітини. У різних варіантах здійснення радіокон'югат може бути націлений на клітину агент, мічене радіонуклідом, або націлений на клітину агент може бути зв'язаний або іншим чином прикріплений до частинки, або мікрочастинки, або наночастинки, що містить множинну радіонуклідів, при цьому радіонукліди є однаковими або різними. Способи синтезу радіокон'югатів відомі в даній області і можуть включати клас імуноглобулінів або їх антигензв'язувальних частин, які кон'юговані з токсичним радіонуклідом.

У деяких варіантах здійснення молекула, яка зв'язується з раковими клітинами, може бути відома як "агент, націлений на клітину". У контексті цього документу приклад агенту, націленого на клітину, може дозволити наночастинкам або радіонуклідів, що містять лікарський засіб, націлюватися на конкретні типи клітин, що становлять інтерес. Приклади націлених на клітини агентів включають, але не обмежуються ними, невеликі молекули (наприклад, фолат, аденозин, пурин) та великі молекули (наприклад, пептид або антитіло), які зв'язуються з або націлюються на пухлиноасоційований антиген. Приклади пухлиноасоційованих антигенів включають, але не обмежуються ними, рецептори, альфа і бета 3, амінопептидазу Р, альфа-фетопротейн, раковий антиген 125, карциномембрональний антиген, кавеолін-1, хемокинові рецептори, кластерин, онкофетальні антигени, CD20, епітеліальний пухлинний антиген, асоційований з меланомою антиген, Ras, p53, Her2/Neu, ErbB2, ErbB3, ErbB4, фолатний рецептор, простатоспецифічний мембранний антиген, простатоспецифічний антиген, пуринові рецептори, радіаційноіндукований рецептор клітинної поверхні, серпін В3, серпін В4, антиген плоскоклетинної карциноми, тромбоспондин, пухлинний антиген 4, асоційований з пухлиною глікопротеїн 72, тирозинази і тирозинкінази. У деяких варіантах здійснення націлений на клітину агент являє собою фолат або фолатну похідну, який специфічно зв'язується з рецепторами фолієвої кислоти (FR). У деяких варіантах здійснення націлений на клітину агент являє собою антитіло, біспецифічне антитіло, триспецифічне антитіло або їх антигензв'язувальна конструкція, яка специфічно зв'язується з раковим антигеном, вибраним із EGFR, HGFR, Her2, Ep-CAM, CD20, CD30, CD33, CD47, CD52, CD133, CEA, gpA33, муцинів, TAG-72, CIX, PSMA, фолат-зв'язувального білка, GD2, GD3, GM2, VEGF. Серед інших вказані VEGFR, інтегрин $\alpha\text{V}\beta 3$, інтегрин $\alpha 5\beta 1$, MUC1, ERBB2, ERBB3, MET, IGF1R, EPHA3, TRAILR1, TRAILR2, RANKL, FAP і тенаascin.

Застосування фолату в якості націленого агента в радіокон'югаті також забезпечує націлювання як на пухлинні клітини, так і на регуляторні Т (Трег) клітини для руйнування. Добре відомо, що велика кількість Трег-клітин пригнічує пухлинний імунітет. Зокрема, Трег-клітини пригнічують (чужорідні і власні) реактивні Т-клітини, не знищуючи їх, шляхом контактної залежності або цитокінової секреції (наприклад, IL-10, TGF-бета тощо). FR4 вибірково активується на Трег-клітинах. Було показано, що антитіло блокує FR4-збіднені Трег-клітини і провокує пухлинний імунітет у мишей з пухлиною. Таким чином, покриті фолатом наночастинки PBM, що несуть цитотоксичний агент, будуть приймати FR-експресуючі клітини для свого руйнування, які як безпосередньо (тобто клітина BrCa), так і опосередковано (тобто асоційовані з пухлиною молочної залози і периферичні Трег -клітини) інгібують прогресування пухлини.

В іншому додатковому варіанті здійснення націлений агент являє собою антитіло або пептид, або полівалентне антитіло/злитий білок/конструкції, які взаємодіють з імунними клітинами, здатні зв'язувати асоційовані з пухлиною антигени, що складаються з, але не обмежуються ними: аденозинових рецепторів, альфа і бета 3, амінопептидази Р, альфа фетопротейну, ракового антигену 125, раковомембронального антигену, кавеоліну-1, хемокинових рецепторів, кластерину, онкофетальних антигенів, CD20, рецептора фактора росту гепатоцитів (HGFR), епітеліального пухлинного антигену, асоційованого з меланомою антигену, MUC1, Ras, p53, Her2/Neu, ErbB2, ErbB3, ErbB4, фолатного рецептора, простатоспецифічного мембранного антигену, простатоспецифічного антигену, пуринових рецепторів, радіаційно-індукованого рецептора клітинної поверхні, серпіну В3, серпіну В4, антигенів плоскоклетинної карциноми, тромбоспондину, пухлинного антигену 4, асоційованого з пухлиною глікопротеїну 72, тирозинази, тирозинкінази тощо.

У деяких варіантах здійснення кристалічну сольову форму Сполуки 1, описану в цьому документі, можна застосовувати в комбінації з протоколом вакцинації для лікування раку. У деяких варіантах здійснення кристалічну сольову форму Сполуки 1, описану в цьому документі, можна застосовувати в комбінації з імунотерапевтичним агентом, як-от вакцина. У різних варіантах здійснення ілюстративні вакцини включають вакцини, які застосовуються для стимуляції імунної відповіді на ракові антигени.

Кількість як кристалічної сольової форми Сполуки 1, розкритої в цьому документі, так і одного або більше додаткових терапевтичних агентів (в тих композиціях, які містять додатковий

терапевтичний агент, як описано вище), які можуть бути об'єднані з допоміжними матеріалами для отримання одиної дози лікарської форми, буде варіювати в залежності від пацієнта, який підлягає лікуванню, і конкретного способу введення. У деяких варіантах здійснення композиції за цим винаходом складені таким чином, щоб можна було вводити дозу від 0,01 до 100 мг/кг маси тіла/добу згідно з цим винаходом.

Додатковий терапевтичний агент і кристалічна сольова форма Сполуки 1, розкриті в цьому документі, можуть діяти синергетично. Отже, кількість додаткового терапевтичного агента в таких композиціях може бути менше, ніж кількість, необхідна при монотерапії з використанням тільки цього терапевтичного агента, або може бути менше побічних ефектів для пацієнта при використанні більш низької дози. У деяких варіантах здійснення в таких комбінаціях можна вводити дозу від 0,01 до 10 000 мкг/кг маси тіла/добу додаткового терапевтичного агента.

У деяких варіантах здійснення кристалічні сольові форми Сполуки 1, розкриті в цьому документі, можна об'єднувати з одним або більше інгібіторами таких кіназ для лікування захворювання, розкритого в цьому документі, як-от рак: Akt1, Akt2, Akt3, TGF- β R, PKA, PKG, PKC, CaM-кіназа, кіназа фосфорилази, MEKK, ERK, MAPK, mTOR, EGFR, HER2, HER3, HER4, 1NS-R, IGF-1R, IR-R, PDGF α R, PDGF β R, CSFIR, KIT, FLK-II, KDR/FLK-1, FLK-4, flt-1, FGFR1, FGFR2, FGFR3, FGFR4, Ron, Sea, TRKA, TRKB, TRKC, FLT3, VEGFR/Flt2, Flt4, EphA1, EphA2, EphA3, EphB2, EphB4, Tie2, Src, Fyn, Lck, Fgr, Btk, Fak, SYR, FRK, JAK, ABL, ALK, CDK7, CDK12, CDK13, KRAS і B-Raf. У деяких варіантах здійснення кристалічні форми або сольові форми Сполуки 1, розкриті в цьому документі, можна об'єднувати з одним або більше інгібіторами білків CD47 і MALT1 для лікування раку.

У деяких варіантах здійснення кристалічні сольові форми Сполуки 1, розкриті в цьому документі, можна застосовувати в комбінації з одним або більше інгібіторами полі-АДФ-рибоза-полімерази (PARP) для лікування захворювання, розкритого в цьому документі, як-от рак. Ілюстративні інгібітори PARP включають, але не обмежуються ними, олапариб (Lynparza®), рупаприб (Rubraca®) нірапариб (Zejula®), талзопариб (Talzenna®) і TPST-1120.

У деяких варіантах здійснення кристалічні сольові форми Сполуки 1, розкриті в цьому документі, можна застосовувати в комбінованій терапії з будь-якими інгібіторами кінази, розкритими в цьому документі, для лікування захворювань, як-от рак. Ілюстративні інгібітори кінази включають імаїніб, барицитиніб, гефїтиніб, ерлотиніб, сорафеніб, дазатиніб, сунїтиніб, лапатиніб, нілотиніб, пірфенідон, занубрутиніб, упадацитиніб, федратиніб, ентректиніб, альпелісіб, пазопаніб, кризотиніб, вемурафеніб, вандетаніб, руксолітиніб, акситиніб, босутиніб, регорафеніб, тофацитиніб, кабозантиніб, понатиніб, траметиніб, дабрафеніб, афатиніб, ібрутиніб, церитиніб, іделалісіб, нінтеданіб, палбоцикліб, ленватиніб, кобіметиніб, абемацикліб, акалабрутиніб, алектиніб, бініметиніб, бригаїтиніб, енкарафеніб, ердафїтиніб, еверолімус, фостаматиніб, гілтер, ларотректиніб, лорлатиніб, нетарсудил, осимертиніб, пексидартиніб, рибоцикліб, темсиролімус, XL-147, XL-765, XL-499 і XL-880. У деяких варіантах здійснення сполуку, описану в цьому документі, можна застосовувати в комбінації з інгібітором HSP90 (наприклад, XL888), модуляторами печінкового X-рецептора (LXR), модуляторами ретиноїд-зв'язаного орфанного рецептора гамма (ROR γ), інгібітором CK1, інгібітором CK1- α , інгібітором шляху Wnt (наприклад, SST-215) або інгібітором мінералокортикоїдного рецептора (наприклад, езаксеренон або XL-550) для лікування описаного в цьому документі захворювання, як-от рак.

У деяких варіантах здійснення кристалічні сольові форми Сполуки 1, розкриті в цьому документі, можна застосовувати в комбінації з полатузумабом ведотином для лікування захворювання, розкритого в цьому документі, як-от рак.

Мічені сполуки і способи аналізу

Інший аспект стосується міченої кристалічної сольової форми Сполуки 1 (радіоактивно-міченої, флуоресцентно-міченої тощо), придатної не тільки в способах візуалізації, але і в аналізах, як *in vitro*, так і *in vivo*, для локалізації та кількісного визначення ТАМ-кіназ у зразках тканин, включаючи людські, і для ідентифікації лігандів ТАМ-кіназ за допомогою інгібування зв'язування міченої сполуки. Відповідно, цей винахід включає аналізи ТАМ-кінази, які містять такі мічені сполуки.

Цей винахід також включає ізотопно мічені кристалічні сольові форми Сполуки 1. "Ізотопно" або "радіомічена" сполука являє собою кристалічну сольову форму Сполуки 1, в якій один або більше атомів заміщені або замінені атомом, що має атомну масу або масове номер, що відрізняється від атомної маси або масового номера, які зазвичай можна виявити в природі (тобто, природного походження). Придатні радіонукліди, які можуть бути включені в сполуки за цим винаходом, включають, не обмежуються ними: ^2H (також позначається як D для дейтерію), ^3H (також позначається як T для тритію), ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{13}N , ^{15}N , ^{15}O , ^{17}O , ^{18}O , ^{18}F , ^{35}S , ^{36}Cl , ^{82}Br , ^{75}Br , ^{76}Br , ^{77}Br , ^{123}I , ^{124}I , ^{125}I і ^{131}I . Радіонуклід, включений в ці радіоізотопно-мічені сполуки, буде

залежати від конкретного застосування цієї радіоізотопно-міченої сполуки. Наприклад, для нанесення мітки металопротеази і конкурентних аналізів *in vitro*, зазвичай, найбільш придатними будуть сполуки, які включають ^3H , ^{14}C , ^{82}Br , ^{125}I , ^{131}I або ^{35}S . Для варіантів застосування радіовізуалізації, зазвичай, найбільш корисними будуть ^{11}C , ^{18}F , ^{125}I , ^{123}I , ^{124}I , ^{131}I , ^{75}Br , ^{76}Br або ^{77}Br . У деяких варіантах здійснення кристалічні форми або кристалічні сольові форми, описані в цьому документі, в яких один або більше гідрогенів заміщені дейтерієм, наприклад, гідроген, зв'язаним із атомом карбону. Такі сполуки виявляють підвищену стійкість до метаболізму і, таким чином, корисні для збільшення періоду напівжиття будь-якої сполуки при введенні ссавцю, особливо людині.

Зрозуміло, що "радіоізотопно-мічена" або "мічена" сполука являє собою сполуку, яка містить щонайменше один радіонуклід. У деяких варіантах здійснення радіонуклід вибраний з групи, що складається з ^3H , ^{14}C , ^{125}I , ^{35}S та ^{82}Br .

Цей винахід може додатково включати способи синтезу включення радіоізотопів у кристалічні сольові форми Сполуки 1. Способи синтезу включення радіоізотопів в органічні сполуки добре відомі в цій області, і спеціаліст у цій області легко розпізнає способи, застосовні для сполук за винаходу.

Мічена кристалічна сольова форма Сполуки 1 може застосовуватися в скринінговому аналізі для ідентифікації/оцінки сполук. Наприклад, заново синтезовану або ідентифіковану сполуку (тобто тестовану сполуку), яка є міченою, можна оцінити щодо її здатності зв'язувати ТАМ, відстежуючи зміну її концентрації при контакті з ТАМ-кіназами, шляхом відстеження мічення. Наприклад, досліджувана сполука (мічена) може бути оцінена щодо її здатності знижувати зв'язування іншої сполуки, яка, як відомо, зв'язується з ТАМ-кіназою (тобто, стандартної сполуки). Відповідно, здатність тестованої сполуки конкурувати зі стандартною сполукою за зв'язування з ТАМ-кіназою безпосередньо корелює з її афінністю зв'язування. І навпаки, в деяких інших скринінгових аналізах на стандартну сполуку нанесена мітка, а досліджувані сполуки не містять мітку. Відповідно, за концентрацією міченої стандартної сполуки спостерігають для того, щоб оцінити конкуренцію між стандартною сполукою і досліджуваною сполукою та, таким чином, визначити відносну зв'язувальну здатність досліджуваної сполуки.

ПРИГОТУВАННЯ І ПРИКЛАДИ

Загальні методики експериментів

Експерименти з водною суспензією: солі Сполуки 1, які, як визначено, мають розчинність в воді менше 1 мг/мл, суспендували в 20 мл води при температурі навколишнього середовища протягом 1 дня. Потім тверді речовини збирали вакуумною фільтрацією і аналізували за допомогою РПД.

Різке охолодження (CC): концентровані розчини Сполуки 1 і різні протиіони отримували в MeOH при підвищеній температурі з перемішуванням. Закриті флакони, що містять гарячі розчини, переносили в морозильну камеру ($\sim -20^\circ\text{C}$) і швидко охолоджували. Утворені тверді речовини збирали. За відсутності твердих речовин застосовували додаткові способи кристалізації.

Різке осадження (CP): прозорі розчини Сполуки 1 та коформера отримували в різних розчинниках при КТ. Аліквоти різних антирозчинників додавали до розчину, повільно, з акуратним перемішуванням до тих пір, поки тверді речовини не випадали з розчину в осад. Суміші залишали перемішуватися протягом зазначеного часу. Утворені тверді речовини збирали фільтрацією при надмірному тиску.

Швидке охолодження (FC): концентровані розчини Сполуки 1 та різних протиіонів отримували в ацетоні або MeOH при підвищеній температурі з перемішуванням. Закриті флакони, що містять гарячі розчини, переносили на робочу поверхню при температурі навколишнього середовища. Утворені тверді речовини збирали. За відсутності твердих речовин застосовували додаткові способи кристалізації.

Швидке випаровування (FE): прозорі розчини Сполуки 1 та коформера отримували в різних розчинниках. Флакони залишали незакритими, і розчинник випарювали в умовах навколишнього середовища.

Взаємоперетворювальна суспензія: Суспензію форми А Сполуки 1 отримували додаванням достатньої кількості твердих речовин у наведену систему розчинників в умовах навколишнього середовища, так що були присутні нерозчинені тверді речовини. Потім суміш помішували протягом додаткового часу для забезпечення насичення. Потім тверді речовини форм, що становлять інтерес, додавали в аліквоту насиченого розчину (відфільтрованого через 0,2-мкм нейлонний фільтр), так, були присутні нерозчинені тверді речовини. Потім суміш перемішували при температурі навколишнього середовища протягом додаткового часу, і виділяли тверді речовини.

Способи виділення: Зазвичай, виділення здійснювали швидко після видалення зразків із температурою, яка не відповідає навколишній, із відповідних пристроїв контролю температури для зведення до мінімуму врівноваження з температурою навколишнього середовища перед виділенням твердих речовин.

5 Декантування рідкої фази: деякі тверді речовини, виділені за допомогою способів кристалізації на основі розчинів, збирали шляхом центрифугування суспензії (за необхідності) і видалення рідкої фази, залишаючи вологі тверді речовини. Тверді речовини швидко висушували (наприклад, висушували на повітрі або в атмосфері азоту), якщо в цьому документі не вказано "аналізуються вологими".

10 Фільтрація при надмірному тиску: тверді речовини збирали на 0,2-мкм нейлоновий або ПТФЕ фільтри шляхом продавлювання суспензії через шприц і вузол тримача фільтра Swinplex. Зазвичай тверді речовини швидко висушували шляхом продувки повітря 20-мл шприцом через фільтр. Якщо в цьому документі зазначено "аналізуються вологими", тверді речовини залишалися вологими з маточним розчином. Перед аналізом деякі зразки додатково швидко
15 сушили в слабкому потоці газоподібного азоту.

Вакуумна фільтрація: тверді речовини збирали на папір або нейлонові фільтри шляхом вакуумної фільтрації і швидко сушили на повітрі на фільтрах при зниженому тиску перед перенесенням у флакон.

20 Реакційна кристалізація (RC): суміш Сполуки 1 та різних коформерів об'єднували в суспензії ацетону при підвищеній температурі, так що молярність коформера в 2 рази перевищувала API. Розчин перемішували протягом зазначеного часу. Якщо спостерігали прозорі розчини, застосовували додаткові способи кристалізації.

25 Випробування стабільністю: різні солі Сполуки 1 поміщали в відкриті флакони в камері з відносною вологістю 75 % (насичений розчин хлориду натрію). Камеру з зазначеною ВВ поміщали в піч при 40 °C на 15-16 днів. Зразки аналізували PLM і РПД після закінчення терміну.

Повільне охолодження (SC): концентровані розчини Сполуки 1 та різних коформерів отримували в різних розчинниках при підвищених температурах із перемішуванням. Флакони закривали в блоці для зразків, що нагрівається, і вимикали гарячу плиту, забезпечуючи поступове охолодження флаконів до температури навколишнього середовища в блоці для флаконів, що нагрівається. Прозорі розчини після охолодження до кімнатної температури додатково охолоджували в холодильнику (від 5 до 7 °C) та/або в морозильній камері (~-20 °C).
30 За відсутності твердих речовин застосовували додаткові способи кристалізації.

Повільне випаровування: розчини отримували в різних розчинниках при перемішуванні і, зазвичай, фільтрували через 0,2-мкм нейлоновий або ПТФЕ фільтр. Кожен розчин залишали випаровуватися з накритого флакона (наприклад, нещільно закритого або накритого перфорованою алюмінієвою фольгою) в умовах навколишнього середовища, якщо не вказано інше. Розчини залишали випаровуватися насухо, якщо не позначено як часткове випаровування (тверда речовина, присутня в невеликій кількості розчинника, що залишився), в цьому випадку тверді речовини виділяли, як описано в цьому документі.

40 Оцінка розчинності: аліквоти різних розчинників додавали до вимірних кількостей Сполуки 1 при помішуванні (зазвичай із застосуванням ультразвуку) при зазначених температурах до досягнення повного розчинення за результатами візуального спостереження. Якщо розчинення відбулося після додавання першої аліквоти, значення зазначені як «>». Якщо розчинення не відбулося, значення зазначені як «<».

45 Оцінка розчинності в воді: аліквоти води додавали до вимірних кількостей різних солей Сполуки 1 при обробці ультразвуком.

Експерименти з суспензією: насичені розчини Сполуки 1 та різних коформерів отримували в різних розчинниках і сумішах розчинників. Суміші перемішували при температурі навколишнього середовища і підвищених температурах протягом зазначеного періоду часу. Тверді речовини збирали вказаним способом та за необхідності застосовували додаткові способи кристалізації.
50

Видалення розчинника у вакуумній печі: солі Сполуки 1, які були визначені як сольвати різних аналітичних методів, піддавали спробі десольватації. Зразки поміщали у вакуумну піч при температурах в діапазоні від температури навколишнього середовища до 80 °C на певний період часу. Зразки аналізували за допомогою РПД та/або ТГА для визначення успішності десольватації.
55

Дифузія пари: концентровані розчини отримували в різних розчинниках і, зазвичай, фільтрували через 0,2-мкм нейлоновий або ПТФЕ фільтр. Відфільтрований розчин дозували в невеликий флакон, який потім поміщали всередину більшого флакона, що містить антирозчинник. Невеликий флакон залишали незакритим, а більший флакон закривали для забезпечення дифузії пари. Будь-які присутні тверді речовини виділяли, як описано в цьому
60

документі.

Напруга пари: вибрані тверді речовини переносили в невеликий флакон, який потім поміщали всередину більшого флакона, що містить розчинник. Невеликий флакон залишали незакритим, а більший флакон закривали для забезпечення напруги пари при зазначеній температурі.

Коформер означає одну або більше фармацевтично прийнятних основ і/або фармацевтично прийнятних кислот, розкритих у цьому документі в асоціації зі Сполукою 1. У контексті цього документа ілюстративні коформери включають бензенсульфонову кислоту, бензойну кислоту, камфорсульфонову кислоту, лимонну кислоту, етансульфонову кислоту, HBr, молочну кислоту, яблучну кислоту, малеїнову кислоту, метансульфонову кислоту, щавлеву кислоту, пропіонову кислоту, бурштинову кислоту, сульфатну кислоту, винну кислоту та толуенсульфонову кислоту.

Інструментальні методики

Диференційна сканувальна калориметрія (ДСК): ДСК здійснювали з використанням диференційного сканувального калориметра Mettler-Toledo DSC3+. Калібрування температури здійснювали з використанням адамантану, фенілсаліцилату, індію, олова і цинку. Зразок поміщали в герметично запечатаний або відкритий алюмінієвий тигель для ДСК і вагу точно записували. Зважений алюмінієвий тигель, що має форму тигля для зразка, поміщали на референтний бік комірки. Зразки аналізували при температурі від -30 до 250 °C зі збільшуваною швидкістю 10 °C/хв. Незважаючи на те, що термограми побудовані за еталонною температурою (вісь x), результати представлені згідно з температурами зразка.

Динамічна сорбція парів (ДСП)

a. VTI: Дані автоматичної сорбції парів (СП) збирають на аналізаторі сорбції парів VTI SGA-100. NaCl і ПВП застосовували в якості калібрувальних стандартів. Перед аналізом зразки сушили. Дані сорбції та десорбції збирали при відносній вологості в діапазоні від 5 % до 95 % з кроком 10 % під час продування азотом. Критерій рівноваги, застосовуваний для аналізу, полягав у зміні ваги менше 0,0100 % за 5 хвилин із максимальним часом врівноваження 3 години. Дані не коригували на вихідну вологість зразків.

b. Intrinsic: Дані автоматичної сорбції парів (СП) отримували на приладі Surface Measurement System DVS Intrinsic. Перед аналізом зразки не сушили. Дані сорбції та десорбції збирали при відносній вологості в діапазоні від 5 % до 95 % з кроком 10 % під час продування азотом. Критерій рівноваги, застосовуваний для аналізу, полягав у зміні ваги менше 0,0100 % за 5 хвилин із максимальним часом врівноваження 3 години. Дані не коригували на вихідну вологість зразків.

Високотемпературна мікроскопія (HSM): високотемпературну мікроскопію виконували з використанням нагрівального столика Linkam (FTIR 600), встановленого на мікроскопі Leica DM LP, обладнаного кольоровою цифровою камерою SPOT Insight™. Калібрування температури проводили з використанням стандартів точки плавлення USP. Зразки поміщали на покривне скло, а друге покривне скло поміщали поверх зразка. У міру нагрівання столика кожен зразок візуально спостерігали за допомогою 20x об'єктива з використанням схрещених поляризаторів і компенсатора червоного першого порядку. Зображення отримували за допомогою програмного забезпечення SPOT (версія 4.5.9).

Оптична мікроскопія: зразки спостерігали під оптичним мікроскопом Motic або Wolfe зі схрещеними поляризаторами або під стереомікроскопом Leica з компенсатором червоного першого порядку зі схрещеними поляризаторами.

Визначення рKa та logP: визначення рKa та logP здійснювали за допомогою Pion Inc./Sirius Analytical Instruments Ltd. in East Sussex, Великобританія.

Спектроскопія розчину протонним ядерним магнітним резонансом (¹H ЯМР): Спектр ¹H ЯМР розчину отримували за допомогою Spectral Data Services of Champaign, IL. Зразки готували шляхом розчинення приблизно 5-10 мг зразка в DMSO-d₆. Параметри обробки даних відображаються на першій сторінці кожного спектра в розділі "Дані" цього звіту.

Термогравіметричний аналіз (ТГА): термогравіметричні аналізи здійснювали з використанням аналізатора Mettler Toledo TGA/DSC3+. Калібрування температури здійснювали з використанням фенілсаліцилату, індію, олова і цинку. Зразок поміщали в алюмінієвий тигель. Відкритий тигель вставляли в піч ТГ. Піч нагрівали в атмосфері азоту. Кожен зразок нагрівали від температури навколишнього середовища до 350 °C зі швидкістю зміни температури 2, 5 або 10 °C/хв. Хоча термограми будуються за температурою еталону (вісь x), результати представлені згідно з температурою зразка.

Рентгенівська порошкова дифракція (РПД)

a. Відображення: дифрактограми РПД отримували за допомогою дифрактометра PANalytical X'Pert PRO MPD з використанням падаючого пучка випромінювання Cu Kα, отриманого з

використанням довгофокусного джерела і нікелевого фільтру при кімнатній температурі (298 Кельвінів). Дефрактметр налаштований з використання симетричної геометрії Бреґґа-Брентано. Перед аналізом був проаналізований зразок кремнію (NIST SRM 640e), щоб переконатися, що спостережуване положення піку Si 111 відповідає положенню, сертифікованому NIST. Пробу зразка поміщали в лунку. Антирозсіювальні щілини (SS) використовували для зведення до мінімуму фону, створюваного повітрям. Щілини Соллера для падаючого і дифрагованого променів використовували для мінімізації розширення внаслідок осьової розбіжності. Дифрактограми отримували за допомогою сканувального позиційно-чутливого детектора (X'Celerator), розташованого на відстані 240 мм від зразка, і програмного забезпечення Data Collector v. 2.2b. Параметри обробки даних для кожної дифрактограми відображені над зображенням в розділі "Дані" цього звіту, включаючи щілину розбіжності (DS) і падаючий пучок SS.

b. Пропускання: дифрактограми РПД отримували за допомогою дифрактометра PANalytical X'Pert PRO MPD з використанням падаючого пучка випромінювання Cu, отриманого з використанням довгофокусного джерела Optix при кімнатній температурі (298 Кельвіна). Еліптично градуйоване багатоплощове дзеркало використовували для фокусування рентгенівського випромінювання Cu K α через зразок і на детектор. Перед аналізом був проаналізований зразок кремнію (NIST SRM 640e), щоб переконатися, що спостережуване положення піку Si 111 відповідає положенню, сертифікованому NIST. Зразок поміщали між плівками товщиною 3 мкм і аналізували в геометрії пропускання. Для мінімізації фону, створюваного повітрям, використовували обмежувач променя, короткий подовжувач і ріжучу кромку, які запобігають розсіюванню. Щілини Соллера для падаючого і дифрагованого променів використовували для мінімізації розширення внаслідок осьової розбіжності. Дифрактограми отримували за допомогою сканувального позиційно-чутливого детектора (X'Celerator), розташованого на відстані 240 мм від зразка, і програмного забезпечення Data Collector v. 2.2b. Параметри обробки даних для кожної дифрактограми відображені над зображенням в розділі "Дані" цього звіту, включаючи щілину розбіжності (DS) перед дзеркалом.

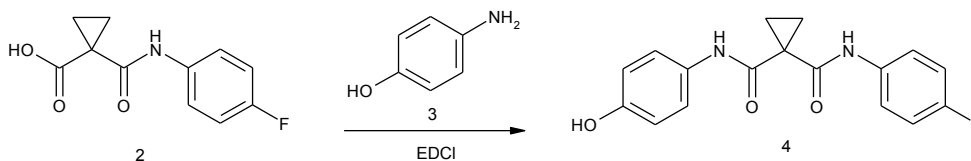
Індексування РПД

Індексування та уточнення структури є обчислювальними дослідженнями. У межах фігури, яка стосується цієї індексованої дифрактограми РПД відповідність між дозволеними положеннями піків, зазначеними штрихами, і піками, що спостерігаються, вказують на належний вибір елементарної комірки. Успішне індексування дифрактограми вказує на те, що зразок складається в основному з монокристалічної фази, якщо не вказано інше. Просторові групи, які відповідають призначеному символу екстинкції, параметри елементарної комірки та похідні величини наведені у таблицях.

Приклади

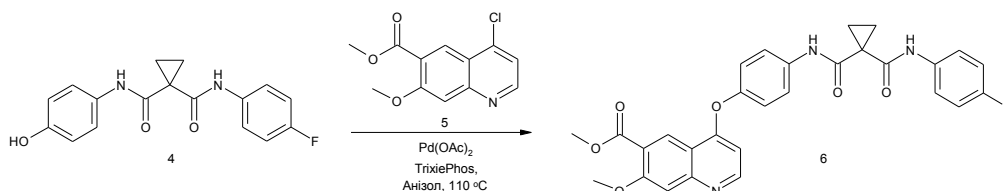
Підготовчий приклад 1: синтез Сполуки 1

ЕТАП 1: N-(4-фторфеніл)-N-(4-гідроксифеніл)циклопропан-1,1-дикарбоксамід (4)



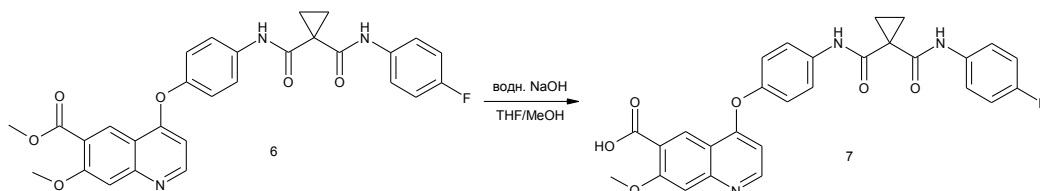
До розчину Сполуки 2 (10 г, 44,80 ммоль, 1 екв.) і Сполуки 3 (5,87 г, 53,8 ммоль, 1,2 екв.) в диметилацетаміді (DMA) (60 мл) додавали 3-(етилімінометиленаміно)-N,N-диметил-пропан-1-амін гідрохлорид (EDCI) (10,31 г, 53,8 ммоль, 1,2 екв.). Суміш інтенсивно перемішували при 20 °C до завершення реакції. Суміш виливали у водний (водн.) насичений NaHCO₃ (400 мл) і екстрагували EtOAc (4×100 мл). Об'єднані органічні фази промивали водн. насиченим NaCl (100 мл), висушували над безводним (безводн.) Na₂SO₄ і концентрували. Отримували Сполуку 4 (21 г, неочищена) (50 % чистоти), ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 10,16 (br s, 1H), 9,72 (br s, 1H), 7,61 (dd, 2H), 7,34 (d, 2H), 7,13 (t, 2H) 6,68 (d, 2H), 1,42 (s, 4H); MS (EI) для C₁₇H₁₅FN₂O₃, виявлене значення 314,9 (MH⁺).

ЕТАП 2: Метил 4-[4-[[1-[(4-фторфеніл)карбамоїл]циклопропан-карбоніл]аміно]фенокси]-7-метоксигінолін-6-карбоксилат (6):



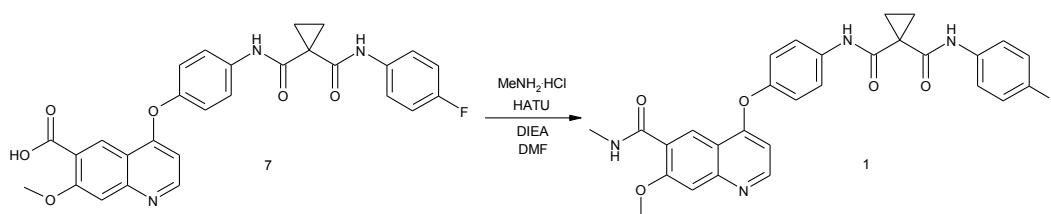
Суміш Сполуки 4 (5,99 г, 9,5 ммоль, 1,2 екв.), Сполуки 5 (2 г, 8,0 ммоль, 1,0 екв.), Pd(OAc)₂ (89 мг, 397,4 мкмоль, 0,05 екв.), рац-2-(Ди-трет-бутилфосфіно)-1,1'-бінафтил (TrisPhos, 316,71 мг, 794,7 мкмоль, 0,1 екв.), і K₃PO₄ (2,53 г, 11,9 ммоль, 1,5 екв.) в анізолі (50 мл) перемішували при 110 °С протягом 2 годин (год.) в атмосфері азоту. Суміш фільтрували й фільтрат концентрували. Залишок очищали флешхроматографією на силікагелі (1:1 пертолейний етер: EtOAc до 20:1 EtOAc: MeOH). Отримували Сполуку 6 (2,6 г, вихід 61,8 %), ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 9,38 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,63 (d, 2H), 7,64 (d, 2H), 7,54-7,41 (m, 3H), 7,18 (d, 2H), 7,09-7,01 (m, 2H), 6,43 (d, 1H), 4,05 (s, 3H), 3,97 (s, 3H), 1,78-1,72 (m, 2H), 1,69-1,63 (m, 2H); MS (EI) для C₂₉H₂₄FN₃O₆, виявлене значення 530,0 (M⁺).

ЕТАП 3: 4-[4-[1-[(4-фторфеніл)карбамоіл]циклопропан-карбоніл]аміно]фенокси]-7-метоксхінолін-6-карбонова кислота (7)



До розчину Сполуки 6 (1,8 г, 3,4 ммоль, 1 екв.) у тетрагідрофурани (ТГФ) (15 мл) та MeOH (15 мл) додавали 2 М водного NaOH (7 мл, 4,1 екв.). Суміш перемішували при 6-13 °С протягом 4 годин. Суміш доводили до pH приблизно 8 за допомогою 1 М водного HCl і концентрували для видалення розчинника. Додавали воду (50 мл), суміш доводили до pH приблизно 6 за допомогою 1 М водного HCl. Отриманий осад фільтрували, промивали водою (2 × 10 мл) і сушили у вакуумі. Отримували Сполуку 7 (1,7 г, вихід 97,0 %), ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 10,22 (s, 1H), 10,08 (s, 1H), 8,65 (d, 1H), 8,48 (s, 1H), 7,77 (d, 2H), 7,64 (dd, (s, 1H), 7,25 (d, 2H), 7,15 (t, 2H), 6,45 (d, 1H), 3,96 (s, 3H), 1,47 (s, 4H); MS (EI) для C₂₈H₂₂FN₃O₆, виявлене значення 516,1 (M⁺).

ЕТАП 4: 1-N'-(4-Фторфеніл)-1-N-[4-[7-метокси-6-(метилкарбамоіл)хінолін-4-іл]оксифеніл]циклопропан-1,1-дикарбоксамід (1)



Розчин Сполуки 7 (300 мг, 582,0 мкмоль, 1 екв.), HATU (332 мг, 873,2 мкмоль, 1,5 екв.) та DIEA (301 мг, 2,3 ммоль, 406 мкл, 4 екв.) у ДМФ (10 мл) перемішували при 6-10 °С протягом 1 години. Додавали метанаміну гідрохлорид (79 мг, 1,2 ммоль, 2,0 екв.), суміш перемішували при 6-10 °С протягом 17 годин. Суміш фільтрували і отриманий фільтрат очищали препаративною ВЕРХ (колонка: Waters Xbridge 150 мм*25 мм*5 мкм, градієнт: 33-63 % ацетонітрилу в 10 мМ водного NH₄HCO₃, швидкість потоку: 25 мл/хв.). Отримували Сполуку 1 (105,4 мг, вихід 34,3 %), ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 10,20 (s, 1H), 10,06 (s, 1H), 8,65 (d, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,42-8,33 (m, 1H), 7,77 (d, 2H), 7,68-7,61 (m, 2H), 7,51 (s, 1H), 7,25 (d, 2H), 7,19-7,11 (m, 2H), 6,46 (d, 1H), 4,02 (s, 3H), 2,84 (d, 3H), 1,47 (s, 4H); MS (EI) для C₂₉H₂₅FN₄O₅, виявлене значення 529,1 (M⁺).

Приклад 1: Отримання форми А безилату Сполуки 1

До Сполуки 1 додавали один молярний еквівалент бензенсульфонової кислоти у гарячому ацетоні. Потім отриману суспензію перемішували при ~50 °С протягом 3 днів. Тверді речовини збирали фільтрацією при надмірному тиску.

Приклад 2: Отримання форми В безилату Сполуки 1

Форму А безилату Сполуки 1 поміщали у вакуум при 80 °C на 1 день з отриманням суміші форми А безилату Сполуки 1 і Форми В безилату Сполуки 1.

Приклад 3: Отримання форми А бензоату Сполуки 1

5 До одного молярного еквіваленту бензойної кислоти та Сполуки 1 додавали гарячий метанол. Отриманий розчин перемішували при ~60 °C протягом 20 хвилин. Потім розчин різко охолоджували до -20 °C і залишали на 1 день. Тверді речовини фільтрували вакуумною фільтрацією.

Приклад 4: Отримання форми А камзилату Сполуки 1

10 До Сполуки 1 додавали один молярний еквівалент камфорсульфонової кислоти у гарячому ацетоні. Потім отриманий розчин перемішували при ~50 °C протягом 3 днів. Тверді речовини збирали фільтрацією при надмірному тиску.

Приклад 5: Отримання форми В камзилату Сполуки 1

15 Форму А камзилату Сполуки 1 поміщали у вакуум при 80 °C на 1 день з отриманням форми В камзилату Сполуки 1.

Приклад 6: Отримання форми А цитрату Сполуки 1

20 До сполуки 1 додавали один молярний еквівалент лимонної кислоти в ацетоні. Потім отриманий розчин перемішували при ~50 °C протягом 4 днів. Потім суміш повільно охолоджували до кімнатної температури протягом 2 годин, додавали 3 мл ацетону і перемішували розчин протягом додаткових діб при кімнатній температурі. Тверді речовини збирали фільтрацією при надмірному тиску.

Приклад 7: Отримання форми В цитрату Сполуки 1

25 До Сполуки 1 додавали два молярні еквіваленти лимонної кислоти в ацетоні. Потім отриманий розчин перемішували при ~50 °C протягом 6 днів. Тверді речовини збирали фільтрацією гарячого розчину при надмірному тиску.

Приклад 8: Отримання форми А езилату Сполуки 1

30 До Сполуки 1 додавали один молярний еквівалент етансульфонової кислоти у гарячому ацетоні. Потім отриманий розчин перемішували при ~50 °C протягом 3 днів. Тверді речовини збирали фільтрацією при надмірному тиску.

Приклад 9: Отримання форми В езилату Сполуки 1

Форму А езилату Сполуки 1 поміщали у вакуум при 80 °C на 1 день з отриманням форми В езилату Сполуки 1.

Приклад 10: Отримання HBr-форми А Сполуки 1

35 До суспензії Сполуки 1 у гарячому ацетоні додавали один молярний еквівалент бромоводневої кислоти. Потім отриманий розчин перемішували при ~50 °C протягом 3 днів. Тверді речовини збирали фільтрацією при надмірному тиску.

Приклад 11: Отримання HBr-форми В Сполуки 1

40 До суспензії Сполуки 1 гарячому MEK додавали один молярний еквівалент бромоводневої кислоти. Потім отриманий розчин перемішували при ~55 °C протягом 1 дня. Потім розчин повільно охолоджували.

Приклад 12: Отримання форми А лактату Сполуки 1

45 До суспензії Сполуки 1 у гарячому ацетоні додавали один молярний еквівалент молочної кислоти. Потім отриманий розчин перемішували при ~50 °C протягом 3 днів. Тверді речовини збирали фільтрацією при надмірному тиску.

Приклад 13A: Отримання форми А малату Сполуки 1

50 До Сполуки 1 додавали один молярний еквівалент яблучної кислоти в ацетоні. Отриманий розчин перемішували при ~50 °C протягом 4 днів, повільно охолоджували до кімнатної температури протягом 2 годин, розводили 3 мл ацетону і перемішували при кімнатній температурі протягом 1 дня. Тверді речовини збирали фільтрацією при надмірному тиску.

Приклад 13B: Отримання форми А малату Сполуки 1

До Сполуки 1 додавали два молярні еквіваленти яблучної кислоти в ацетоні. Потім отриманий розчин перемішували при ~50 °C протягом 6 днів. Тверді речовини збирали фільтрацією гарячого розчину при надмірному тиску.

Приклад 14A: Отримання форми А малеату Сполуки 1

55 Один молярний еквівалент водного розчину малеїнової кислоти додавали до суспензії Сполуки 1 в MEK з отриманням в результаті розчину вода/MEK 1:7. Отриманий розчин потім перемішували при ~55 °C протягом від 5 хвилин до 1 дня, повільно охолоджували і частково випарювали розчинник (FE).

Приклад 14B: Отримання форми А малеату Сполуки 1

60 До Сполуки 1 додавали два молярні еквіваленти малеїнової кислоти в гарячому ацетоні.

Потім розчин перемішували при $\sim 50^{\circ}\text{C}$ протягом 1 дня, а потім розчин швидко охолоджували до кімнатної температури. Тверді речовини збирали фільтрацією гарячого розчину при надмірному тиску.

Приклад 15: Отримання форми В малеату Сполуки 1

5 (у збільшеному масштабі) Два молярні еквіваленти малеїнової кислоти і Сполуки 1 суспендували в гарячому ацетоні при $\sim 50^{\circ}\text{C}$ із затравочними кристалами протягом 2 днів. Тверді речовини збирали вакуумною фільтрацією з отриманням суміші форм А і В малеату Сполуки 1.

Приклад 16: Отримання форми А мезилату Сполуки 1

10 До суспензії Сполуки 1 до ТГФ додавали один молярний еквівалент метансульфонової кислоти при кімнатній температурі. Суспензію перемішували при кімнатній температурі протягом 3 днів і тверді речовини збирали фільтрацією при надмірному тиску.

Приклад 17: Отримання форми В мезилату Сполуки 1

15 До суспензії Сполуки 1 у хлороформі додавали один молярний еквівалент метансульфонової кислоти. Потім суспензію перемішували при $\sim 50^{\circ}\text{C}$ протягом 3 днів. Потім розчин повільно охолоджували до кімнатної температури. Додавали гептан так, щоб кінцевий розчин мав співвідношення хлороформу до гептану близько 8:1 і розчин перемішували протягом 5 годин. Тверді речовини збирали фільтрацією при надмірному тиску.

Приклад 18: Отримання форми С мезилату Сполуки 1

20 До розчину Сполуки 1 у метанолі додавали один молярний еквівалент метансульфонової кислоти при $\sim 60^{\circ}\text{C}$. Потім розчин різко охолоджували до -20°C і залишали відстоятися на 2 дні. Розчинник частково випарювали і додавали MTBE, щоб кінцевий розчин мав співвідношення метанолу до MTBE близько 2:5, і розчин перемішували протягом 5 годин. Тверді речовини збирали фільтрацією при надмірному тиску.

25 Приклад 19: Отримання форми А оксалату Сполуки 1

До Сполуки 1 додавали один молярний еквівалент щавлевої кислоти у гарячому ацетоні. Отриманий розчин потім перемішували при $\sim 50^{\circ}\text{C}$ протягом 3 хвилин. Тверді речовини збирали фільтрацією при надмірному тиску.

Приклад 20: Отримання форми В оксалату Сполуки 1

30 Один молярний еквівалент водного розчину щавлевої кислоти при 55°C додавали до суспензії Сполуки 1 в MEK, з отриманням у результаті розчину вода/MEK 1:7. Отриманий розчин перемішували при $\sim 55^{\circ}\text{C}$ протягом 1 дня, повільно охолоджували і частково випарювали розчинник (FE).

Приклад 21: Отримання форми С оксалату Сполуки 1

35 До Сполуки 1 додавали один молярний еквівалент щавлевої кислоти ТФЕ при 55°C . Отриманий розчин потім повільно охолоджували до кімнатної температури протягом 1 дня, поміщали в холодильник при $2-8^{\circ}\text{C}$ на 2 години, а потім поміщали в морозильник при -20°C на 6 днів. Потім розчин різко осаджували 1 об'ємом MTBE, перемішували при кімнатній температурі протягом 1 дня і фільтрували при надлишковому тиску.

40 Приклад 22: Отримання форми А пропіонату Сполуки 1

До Сполуки 1 в гарячому ацетоні додавали один молярний еквівалент пропіонової кислоти. Потім отриманий розчин перемішували при $\sim 50^{\circ}\text{C}$ протягом 3 днів. Тверді речовини збирали фільтрацією при надмірному тиску.

Приклад 23А: Отримання форми А сукцинату Сполуки 1

45 До Сполуки 1 в ацетоні додавали один молярний еквівалент бурштинової кислоти. Отриманий розчин потім перемішували при $\sim 50^{\circ}\text{C}$ протягом 4 днів, потім повільно охолоджували до кімнатної температури та перемішували ще день. Тверді речовини збирали фільтрацією при надмірному тиску.

Приклад 23В: Отримання форми А сукцинату Сполуки 1

50 До Сполуки 1 в ацетоні додавали два молярні еквіваленти бурштинової кислоти. Потім отриманий розчин перемішували при $\sim 50^{\circ}\text{C}$ протягом 6 днів. Тверді речовини збирали фільтрацією при надмірному тиску.

Приклад 24: Отримання форми А сульфату Сполуки 1

До суспензії Сполуки 1 до ТГФ додавали один молярний еквівалент сульфатної кислоти.

55 Потім отриманий розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 3 днів. Тверді речовини збирали фільтрацією при надмірному тиску.

Приклад 25: Отримання форми В сульфату Сполуки 1

60 До Сполуки 1 в метанолі додавали один молярний еквівалент сульфатної кислоти при $\sim 60^{\circ}\text{C}$. Потім отриманий розчин різко охолоджували до -20°C і залишали відстоятися на 2 дні. Потім розчинник випарювали (FE) з отриманням зазначеної у заголовку форми.

Приклад 26: Отримання форми С сульфату Сполуки 1

До Сполуки 1 у хлороформі додавали один молярний еквівалент сульфатної кислоти і отриманий розчин перемішували при ~50 °C протягом 3 днів. Потім отриманий розчин повільно охолоджували до кімнатної температури та залишали відстоятися на 1 день. Тверді речовини збирали фільтрацією при надмірному тиску.

Приклад 27: Отримання форми А тартрату Сполуки 1

До Сполуки 1 в ТГФ додавали один молярний еквівалент L-винної кислоти, і отриманий розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 3 днів. Тверді речовини збирали фільтрацією при надмірному тиску.

Приклад 28: Отримання форми В гемітартрату Сполуки 1

До Сполуки 1 в ацетоні додавали один молярний еквівалент L-винної кислоти і отриманий розчин перемішували при ~50 °C протягом 34 днів. Потім отриманий розчин повільно охолоджували до кімнатної температури та залишали відстоятися на 1 день. Тверді речовини збирали фільтрацією при надмірному тиску.

Приклад 29: Отримання форми А тозилату Сполуки 1

До Сполуки 1 в ацетоні додавали один молярний еквівалент п-толуенсульфонової кислоти і отриманий розчин перемішували при ~50 °C протягом 3 днів. Тверді речовини збирали фільтрацією при надмірному тиску.

Приклад 30: Отримання форми В тозилату Сполуки 1

(у збільшеному масштабі) До Сполуки 1 в ацетоні при температурі ~50 °C додавали один молярний еквівалент п-толуенсульфонової кислоти в гарячому ацетоні. Потім додавали затравні кристали, і отриманий розчин перемішували при ~50 °C протягом 2 днів.

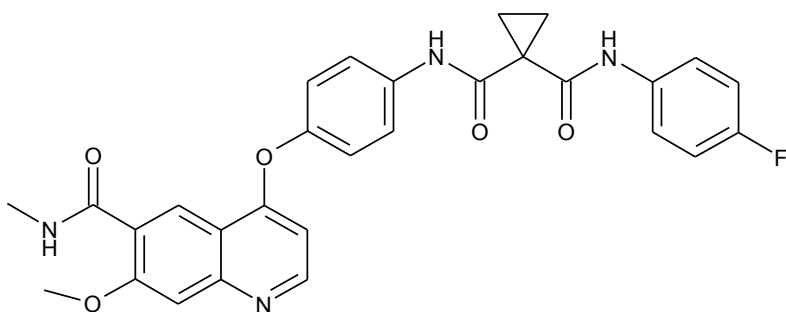
Інші варіанти здійснення

Вищевикладене розкриття було описано більш детально за допомогою ілюстрації та прикладу з метою ясності й розуміння. Винахід був описаний з посиланням на різні конкретні та переважні варіанти здійснення й способи. Однак слід розуміти, що може бути зроблено багато змін і модифікацій, залишаючись в межах суті та обсягу винаходу. Для фахівця в даній області техніки буде очевидним, що зміни і модифікації можуть бути здійснені в межах обсягу прикладеної формули винаходу. Отже, слід розуміти, що наведений вище опис призначений для ілюстрації, а не для обмеження.

Таким чином, обсяг винаходу слід визначати не з посиланням на наведений вище опис, а з посиланням на нижченаведену додану формулу винаходу разом із повним обсягом еквівалентів, на які вона дає право.

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Кристалічна сольова форма Сполуки 1



Сполука 1

вибрана з групи, яка складається з форми А безилату Сполуки 1, форми А камзилату Сполуки 1, форми В камзилату Сполуки 1, форми В цитрату Сполуки 1, форми А езилату Сполуки 1, HBr-форми В Сполуки 1, форми А малеату Сполуки 1, форми А мезилату Сполуки 1, форми В мезилату Сполуки 1, форми С мезилату Сполуки 1, форми А оксалату Сполуки 1, форми В оксалату Сполуки 1, форми С оксалату Сполуки 1, форми А сульфату Сполуки 1, форми В сульфату Сполуки 1, форми С сульфату Сполуки 1, форми В гемітартрату Сполуки 1, форми А тозилату Сполуки 1 і форми В тозилату Сполуки 1, де форма А безилату Сполуки 1 характеризується рентгенівською порошковою дифрактограмою (РПД), що включає всі такі піки: 3,78, 7,56, 10,42, 20,51, 20,94, 21,60 і 25,30 градусів 2θ (± 0,20 градусів);

- форма А камзилату Сполуки 1 характеризується дифрактограмою (РПД), що включає всі такі піки: 5,55, 9,87, 10,26, 16,16, 16,82, 20,87, 22,36 і 23,71 градуса 2θ ($\pm 0,20$ градуса);
 форма В камзилату Сполуки 1 характеризується дифрактограмою (РПД), що включає всі такі піки: 5,25, 10,52, 16,15, 21,13, 21,56 і 21,89 градусів 2θ ($\pm 0,20$ градуса);
- 5 форма В цитрату Сполуки 1 характеризується дифрактограмою (РПД), що включає всі такі піки: 4,58, 5,95, 8,88, 11,93, 13,79, 14,29, 16,64, 18,90, 21,47, 23,80, 24,25 і 25,85 градусів 2θ ($\pm 0,20$ градуса);
 форма А езилату Сполуки 1 характеризується дифрактограмою (РПД), що включає всі такі піки: 3,97, 7,95, 9,89, 10,62, 13,27, 15,08, 16,17, 16,92, 17,01, 20,65, 20,78, 21,44, 22,08, 23,99, 25,43 і 26,52 градуса 2θ ($\pm 0,20$ градуса);
- 10 HBr-форма В Сполуки 1 характеризується дифрактограмою (РПД), що включає всі такі піки: 5,26, 9,91, 10,72, 20,55, 20,69, 21,18, 22,09, 23,24, 24,56 і 25,80 градусів 2θ ($\pm 0,20$ градусів);
 форма А малеату Сполуки 1 характеризується дифрактограмою (РПД), що включає всі такі піки: 10,92, 15,13, 15,78, 16,43, 18,09, 18,71, 20,30, 21,99, 22,30, 22,49, 23,32, 23,56, 24,79, 26,41, 26,92 і 29,01 градусів 2θ ($\pm 0,20$ градусів);
- 15 форма А мезилату Сполуки 1 характеризується дифрактограмою (РПД), що включає всі такі піки: 5,06, 7,66, 14,79, 15,42, 16,23, 17,20, 17,59, 18,40, 19,33, 19,53, 20,38, 20,73, 21,83, 22,16, 23,14, 24,06 і 24,77 градусів 2θ ($\pm 0,20$ градусів);
 форма В мезилату Сполуки 1 характеризується дифрактограмою (РПД), що включає всі такі піки: 14,61, 15,21, 16,17, 17,18, 17,41, 18,46, 19,13, 19,54, 20,15, 20,53, 20,75, 20,98, 21,27, 21,60, 22,03, 23,32, 24,16, 24,42, 24,87 і 25,13 градусів 2θ ($\pm 0,20$ градусів);
- 20 форма С мезилату Сполуки 1 характеризується дифрактограмою (РПД), що включає всі такі піки: 7,55, 9,53, 11,49, 12,51, 14,44, 19,04, 20,54, 21,12, 21,24 і 23,15 градусів 2θ ($\pm 0,20$ градусів);
 форма А оксалату Сполуки 1 характеризується дифрактограмою (РПД), що включає всі такі піки: 4,90, 5,25, 9,87, 10,54, 12,29, 15,35, 18,67, 19,40, 19,81, 20,26, 22,93 і 24,66 градусів 2θ ($\pm 0,20$ градуса);
- 25 форма В оксалату Сполуки 1 характеризується дифрактограмою (РПД), що включає всі такі піки: 4,20, 7,59, 10,53, 15,06, 15,23, 19,52, 21,18, 21,43, 22,59, 24,21 і 25,85 градусів 2θ ($\pm 0,20$ градуса);
 форма С оксалату Сполуки 1 характеризується дифрактограмою (РПД), що включає всі такі піки: 7,70, 10,29, 10,59, 13,09, 13,70, 15,33, 17,83, 18,15, 20,11, 21,07, 21,91 і 22,56 градусів 2θ ($\pm 0,20$ градуса);
- 30 форма А сульфату Сполуки 1 характеризується дифрактограмою (РПД), що включає всі такі піки: 4,74, 5,85, 9,47, 10,04, 11,74, 11,95, 16,48, 20,22 і 22,74 градуса 2θ ($\pm 0,20$ градуса);
 форма В сульфату Сполуки 1 характеризується дифрактограмою (РПД), що включає всі такі піки: 4,27, 8,57, 9,32, 16,94, 19,99, 21,03, 21,44, 22,00 і 26,02 градуса 2θ ($\pm 0,20$ градуса);
- 35 форма С сульфату Сполуки 1 характеризується дифрактограмою (РПД), що включає всі такі піки: 3,19, 5,35, 9,62, 12,27, 16,33, 17,11, 18,75, 18,99, 19,36, 19,47, 20,55, 21,01, 21,52, 21,62, 21,89, 22,19, 23,79, 25,07 і 26,06 градусів 2θ ($\pm 0,20$ градусів);
 форма В гемітартрату Сполуки 1 характеризується дифрактограмою (РПД), що включає всі такі піки: 5,17, 5,66, 10,10, 10,40, 11,37, 11,55, 14,51, 17,09, 21,23, 21,83, 23,53, 24,26, 25,26 і 26,78 градусів 2θ ($\pm 0,20$ градусів);
- 40 форма А тозилату Сполуки 1 характеризується дифрактограмою (РПД), що включає всі такі піки: 8,52, 9,74, 14,28, 16,03, 17,55, 18,94, 19,26, 20,31, 21,02, 21,43, 22,11, 22,44, 22,66, 23,07, 24,55 і 27,70 градусів 2θ ($\pm 0,20$ градусів); і
 форма В тозилату Сполуки 1 характеризується дифрактограмою (РПД), що включає всі такі піки: 4,61, 9,25, 12,44, 15,47, 17,76, 19,01, 19,35, 25,91, 26,33 і 27,63 градуса 2θ ($\pm 0,20$ градуса).
2. Кристалічна сольова форма за п. 1, у якій:
- форма А безилату Сполуки 1 характеризується дифрактограмою (РПД), що включає всі такі піки: 3,78, 7,56, 10,08, 10,42, 11,70, 11,78, 12,00, 12,71, 13,20, 13,92, 14,06, 14,44, 14,93, 15,18, 15,96, 16,21, 16,40, 16,73, 16,86, 17,38, 18,32, 19,07, 20,07, 20,26, 20,51, 20,94, 21,45, 21,60, 22,30, 22,90, 23,05, 23,28, 23,71, 24,28, 24,97, 25,30, 25,69, 26,33, 26,71, 27,29, 27,65, 28,07, 29,22 і 29,50 градусів 2θ ($\pm 0,20$ градуса);
- 50 форма А камзилату Сполуки 1 характеризується дифрактограмою (РПД), що включає всі такі піки: 5,55, 7,90, 8,25, 8,38, 9,55, 9,87, 10,26, 11,12, 11,34, 12,50, 12,94, 13,40, 13,65, 14,79, 15,83, 16,16, 16,41, 16,54, 16,82, 17,10, 17,69, 18,02, 18,22, 18,47, 18,91, 19,10, 19,47, 20,04, 20,87, 21,05, 22,16, 22,36, 22,93, 23,71, 24,55, 25,33, 26,02, 26,40, 27,09, 27,33, 27,97, 28,32, 28,68 і 28,98 градусів 2θ ($\pm 0,20$ градуса);
- 55 форма В камзилату Сполуки 1 характеризується дифрактограмою (РПД), що включає всі такі піки: 5,25, 8,32, 8,51, 8,76, 9,05, 9,58, 9,88, 10,00, 10,52, 10,80, 11,06, 11,96, 12,24, 12,58, 13,98,
- 60

- 15,62, 15,81, 16,15, 16,70, 17,12, 17,42, 17,71, 18,41, 19,37, 19,55, 20,63, 21,13, 21,56, 21,89, 22,50, 23,04, 24,43, 26,08, 27,07, 27,97, 28,22 і 28,73 градуса 2θ ($\pm 0,20$ градуса);
 форма В цитрату Сполуки 1 характеризується дифрактограмою (РПД), що включає всі такі піки:
 5 4,58, 5,95, 7,61, 8,88, 9,19, 9,94, 11,93, 13,26, 13,79, 14,29, 14,68, 15,26, 15,95, 16,64, 17,11, 17,87, 18,21, 18,43, 18,90, 19,36, 19,67, 20,14, 20,57, 21,47, 22,30, 22,64, 23,06, 23,80, 24,25, 24,55, 24,81, 25,10, 25,45, 25,54, 25,85, 26,35, 26,51, 26,83, 27,16, 27,57, 27,85, 28,08 і 28,47 градусів 2θ ($\pm 0,20$ градуса);
 форма А езилату Сполуки 1 характеризується дифрактограмою (РПД), що включає всі такі піки:
 10 3,97, 7,95, 9,89, 10,62, 10,92, 11,03, 11,34, 11,77, 12,03, 12,53, 12,71, 13,27, 14,00, 14,70, 15,08, 15,94, 16,17, 16,92, 17,01, 17,19, 17,35, 17,61, 18,15, 18,76, 19,03, 19,66, 19,89, 20,26, 20,65, 20,78, 21,44, 22,08, 23,14, 23,27, 23,99, 24,32, 25,43, 25,66, 25,85, 26,52, 26,87, 27,61, 27,96, 28,18, 28,40 і 28,91 градусів 2θ ($\pm 0,20$ градуса);
 НВг-форма В Сполуки 1 характеризується дифрактограмою (РПД), що включає всі такі піки:
 15 5,26, 8,29, 9,75, 9,91, 10,56, 10,72, 12,25, 12,50, 12,75, 13,31, 13,54, 14,11, 14,72, 14,89, 15,87, 16,29, 16,50, 17,36, 17,78, 18,09, 18,44, 18,75, 19,12, 19,24, 19,56, 19,92, 20,40, 20,55, 20,69, 21,18, 22,09, 22,64, 23,24, 24,56, 25,80, 26,52, 27,23, 27,43, 28,13, 28,46, 28,76, 29,08, 29,66 і 30,07 градусів 2θ ($\pm 0,20$ градуса);
 форма А малеату Сполуки 1 характеризується дифрактограмою (РПД), що включає всі такі піки:
 20 7,58, 8,34, 10,92, 12,38, 12,87, 14,17, 15,13, 15,78, 16,43, 16,91, 17,51, 18,09, 18,71, 20,30, 21,60, 21,99, 22,30, 22,49, 23,32, 23,56, 23,92, 24,79, 26,04, 26,41, 26,92, 27,62, 28,18, 28,54 і 29,01 градусів 2θ ($\pm 0,20$ градусів);
 форма А мезилату Сполуки 1 характеризується дифрактограмою (РПД), що включає всі такі піки:
 25 5,06, 6,65, 7,66, 8,35, 10,16, 10,72, 11,98, 12,62, 13,32, 14,41, 14,79, 15,42, 15,72, 15,89, 16,23, 16,77, 17,20, 17,59, 18,08, 18,40, 18,81, 19,33, 19,53, 19,71, 20,14, 20,38, 20,73, 21,05, 21,56, 21,83, 22,16, 23,14, 24,06, 24,54, 24,77, 25,75, 26,82, 27,71, 27,94, 28,71, 29,27 і 29,85 градусів 2θ ($\pm 0,20$ градуса);
 форма В мезилату Сполуки 1 характеризується дифрактограмою (РПД), що включає всі такі піки:
 30 5,14, 6,62, 7,72, 7,89, 10,33, 10,73, 12,74, 13,31, 13,88, 14,23, 14,61, 15,21, 15,52, 15,87, 16,17, 17,18, 17,41, 17,88, 18,15, 18,46, 18,73, 19,13, 19,54, 20,15, 20,53, 20,75, 20,98, 21,27, 21,60, 22,03, 22,28, 23,07, 23,32, 24,16, 24,42, 24,87, 25,13, 25,64, 26,24, 26,95, 27,17, 27,49, 27,77, 28,42 і 29,54 градуса 2θ ($\pm 0,20$ градуса);
 форма С мезилату Сполуки 1 характеризується дифрактограмою (РПД), що включає всі такі піки:
 35 7,55, 9,53, 10,25, 11,04, 11,49, 11,65, 12,24, 12,51, 13,88, 14,44, 15,36, 15,66, 16,29, 16,58, 17,16, 17,54, 19,04, 19,20, 19,79, 20,54, 21,12, 21,24, 21,62, 22,22, 23,15, 23,57, 23,99, 24,61, 24,77, 25,22, 25,61, 25,99, 26,60, 26,89, 27,29, 27,91, 29,03 і 29,29 градусів 2θ ($\pm 0,20$ градуса);
 форма А оксалату Сполуки 1 характеризується дифрактограмою (РПД), що включає всі такі піки:
 40 4,90, 5,25, 6,20, 8,05, 9,87, 10,54, 12,29, 14,79, 15,35, 15,84, 16,49, 16,89, 17,55, 18,27, 18,67, 19,12, 19,40, 19,81, 20,26, 20,50, 21,06, 21,74, 22,17, 22,93, 23,26, 23,50, 23,81, 24,66, 25,06, 25,95, 26,90, 27,82 і 28,24 градуса 2θ ($\pm 0,20$ градуса);
 форма В оксалату Сполуки 1 характеризується дифрактограмою (РПД), що включає всі такі піки:
 45 4,20, 7,59, 8,02, 8,42, 10,53, 12,36, 12,66, 13,09, 13,35, 13,88, 14,15, 14,46, 15,06, 15,23, 17,42, 17,75, 18,28, 19,07, 19,52, 20,33, 21,18, 21,43, 21,74, 22,08, 22,59, 23,53, 24,21, 24,52, 24,71, 25,24, 25,85, 26,24, 26,55, 26,90, 27,43, 28,56, 29,30 і 29,51 градусів 2θ ($\pm 0,20$ градуса);
 форма С оксалату Сполуки 1 характеризується дифрактограмою (РПД), що включає всі такі піки:
 50 4,13, 7,70, 10,29, 10,59, 13,09, 13,70, 14,13, 15,33, 15,87, 16,57, 17,19, 17,50, 17,83, 18,15, 18,61, 19,24, 19,42, 20,11, 20,34, 20,64, 21,07, 21,47, 21,59, 21,91, 22,56, 22,92, 23,37, 23,87, 24,35, 25,35, 25,91, 26,47, 26,68, 27,74, 28,47 і 29,14 градусів 2θ ($\pm 0,20$ градуса);
 форма А сульфату Сполуки 1 характеризується дифрактограмою (РПД), що включає всі такі піки:
 55 4,74, 5,85, 9,47, 10,04, 11,74, 11,95, 13,77, 14,99, 15,42, 15,71, 16,48, 17,36, 17,66, 17,92, 18,59, 18,95, 19,36, 19,74, 20,22, 20,77, 21,38, 21,86, 22,74, 23,30, 23,70, 24,33, 25,07, 25,32, 25,67, 26,23 і 27,00 градусів 2θ ($\pm 0,20$ градуса);
 форма В сульфату Сполуки 1 характеризується дифрактограмою (РПД), що включає всі такі піки:
 60 4,27, 8,57, 9,32, 10,95, 11,29, 12,07, 12,87, 13,25, 13,82, 14,13, 14,67, 16,94, 17,21, 17,64, 19,99, 20,26, 21,03, 21,44, 22,00, 22,71, 23,85, 25,20 і 26,02 градуса 2θ ($\pm 0,20$ градуса);
 форма С сульфату Сполуки 1 характеризується дифрактограмою (РПД), що включає всі такі піки:
 60 3,19, 5,35, 9,04, 9,62, 10,73, 11,31, 11,60, 12,27, 12,67, 13,76, 14,31, 14,65, 15,21, 15,63, 16,11, 16,33, 16,63, 17,11, 18,32, 18,75, 18,99, 19,36, 19,47, 20,16, 20,55, 21,01, 21,52, 21,62, 21,89, 22,19, 22,53, 23,19, 23,79, 24,23, 24,81, 25,07, 25,41, 26,06, 26,73, 27,58, 28,16, 28,63, 28,90, 29,22, 29,47 і 29,73 градуса 2θ ($\pm 0,20$ градуса);
 форма В гемітартрату Сполуки 1 характеризується дифрактограмою (РПД), що включає всі такі

- піки: 5,17, 5,66, 7,22, 9,27, 10,10, 10,40, 11,37, 11,55, 12,77, 13,94, 14,51, 15,60, 16,06, 16,48, 17,09, 17,69, 17,90, 18,27, 18,94, 19,15, 19,59, 19,81, 20,06, 20,32, 21,23, 21,83, 22,34, 22,84, 23,53, 24,26, 24,70, 25,26, 25,80, 26,78, 27,29, 27,90, 29,04 і 29,45 градусів 2θ ($\pm 0,20$ градуса);
- 5 форма А тозилату Сполуки 1 характеризується дифрактограмою (РПД), що включає всі такі піки: 5,81, 7,05, 8,52, 9,74, 10,40, 10,99, 11,26, 11,66, 12,58, 12,81, 14,28, 14,62, 15,30, 15,80, 16,03, 16,34, 17,12, 17,55, 18,03, 18,94, 19,26, 19,67, 20,31, 20,65, 21,02, 21,43, 22,11, 22,44, 22,66, 22,94, 23,07, 23,54, 23,79, 24,55, 24,88, 25,42, 25,83, 26,10, 26,53, 27,70, 28,11, 28,62, 29,18, 29,40, 29,66 і 29,83 градуса 2θ ($\pm 0,20$ градуса);
- 10 форма В тозилату Сполуки 1 характеризується дифрактограмою (РПД), що включає всі такі піки: 4,61, 8,69, 9,25, 10,68, 12,44, 12,69, 13,76, 14,42, 14,81, 15,47, 16,08, 16,57, 17,45, 17,76, 18,44, 18,83, 19,01, 19,35, 20,42, 20,84, 21,15, 21,69, 22,09, 22,86, 23,12, 24,08, 24,53, 24,86, 25,22, 25,91, 26,33, 26,82, 27,63, 28,61, 29,11 і 29,77 градусів 2θ ($\pm 0,20$ градуса).
3. Кристалічна сольова форма за п. 1 або 2, у якій:
- 15 форма А безилату Сполуки 1 характеризується першим ендотермічним піком за температури близько 144 °С і другим ендотермічним піком за температури близько 170 °С на термограмі диференціальної сканувальної калориметрії (ДСК);
- форма А камзилату Сполуки 1 характеризується першим ендотермічним піком за температури близько 110 °С і другим ендотермічним піком за температури близько 174 °С на термограмі ДСК;
- 20 форма В цитрату Сполуки 1 характеризується ендотермічним піком із температурою початку близько 175 °С на термограмі ДСК;
- форма А езилату Сполуки 1 характеризується першим ендотермічним піком за температури близько 69 °С, другим ендотермічним піком за температури близько 156 °С і третім ендотермічним піком за температури близько 190 °С на термограмі ДСК;
- 25 форма А малеату Сполуки 1 характеризується ендотермічним піком за температури близько 117 °С на термограмі ДСК;
- форма С мезилату Сполуки 1 характеризується першим ендотермічним піком за температури близько 69 °С, причому нижня межа першого ендотермічного піка становить близько 36 °С, а верхня межа - близько 96 °С, і другим ендотермічним піком за температури близько 208 °С,
- 30 причому нижня межа другого ендотермічного піка становить близько 169 °С, а верхня межа - близько 219 °С;
- форма В гемітартрату Сполуки 1 характеризується першим ендотермічним піком за температури близько 111 °С і другим ендотермічним піком за температури близько 148 °С на термограмі ДСК;
- 35 форма А тозилату Сполуки 1 характеризується ендотермічним піком із температурою початку близько 214 °С на термограмі ДСК; і
- форма В тозилату Сполуки 1 характеризується різким ендотермічним піком із температурою початку піка -183 °С на термограмі ДСК.
4. Кристалічна сольова форма за будь-яким із пп. 1-3, у якій:
- 40 форма А безилату Сполуки 1 характеризується втратою маси близько 7,9 мас. % в діапазоні температур 39-177 °С на термограмі ТГА;
- форма А камзилату Сполуки 1 характеризується втратою маси близько 5,9 мас. % в діапазоні температур 38-170 °С на термограмі ТГА;
- 45 форма В цитрату Сполуки 1 характеризується втратою маси, що починається за температури близько 159 °С і закінчується за температури близько 220 °С на термограмі ТГА;
- форма А езилату Сполуки 1 характеризується втратою маси близько 8,5 мас. % в діапазоні температур 38-188 °С на термограмі ТГА;
- форма А малеату Сполуки 1 характеризується втратою маси приблизно на 3,1 мас. % в діапазоні температур 42-146 °С на термограмі ТГА;
- 50 форма С мезилату Сполуки 1 характеризується втратою маси від 0,5 до 3,0 мас. % в діапазоні температур 36-130 °С на термограмі ТГА;
- форма В гемітартрату Сполуки 1 характеризується втратою маси приблизно на 7,4 мас. % в діапазоні температур 39-157 °С на термограмі ТГА;
- 55 форма А тозилату Сполуки 1 характеризується втратою маси приблизно на 0,9 мас. % в діапазоні температур 72-231 °С на термограмі ТГА; і
- форма В тозилату Сполуки 1 характеризується втратою маси приблизно на 0,7 мас. % в діапазоні температур 39-214 °С на термограмі ТГА.
5. Кристалічна сольова форма за будь-яким із пп. 1-4, у якій:

форма В цитрату Сполуки 1 характеризується збільшенням приблизно на 4,1 мас. %, виміряним методом динамічної сорбції парів (ДСП), при переході із середовища з відотною вологістю 5 % в середовище з відотною вологістю 95 %;

5 форма А малеату Сполуки 1 характеризується збільшенням приблизно на 2,5 мас. %, виміряним методом ДСП, при переході із середовища з відотною вологістю 5 % в середовище з відотною вологістю 95 %;

форма С мезилату Сполуки 1 характеризується збільшенням приблизно на 5,1 мас. %, виміряним методом ДСП, при переході із середовища з відотною вологістю 5 % в середовище з відотною вологістю 95 %;

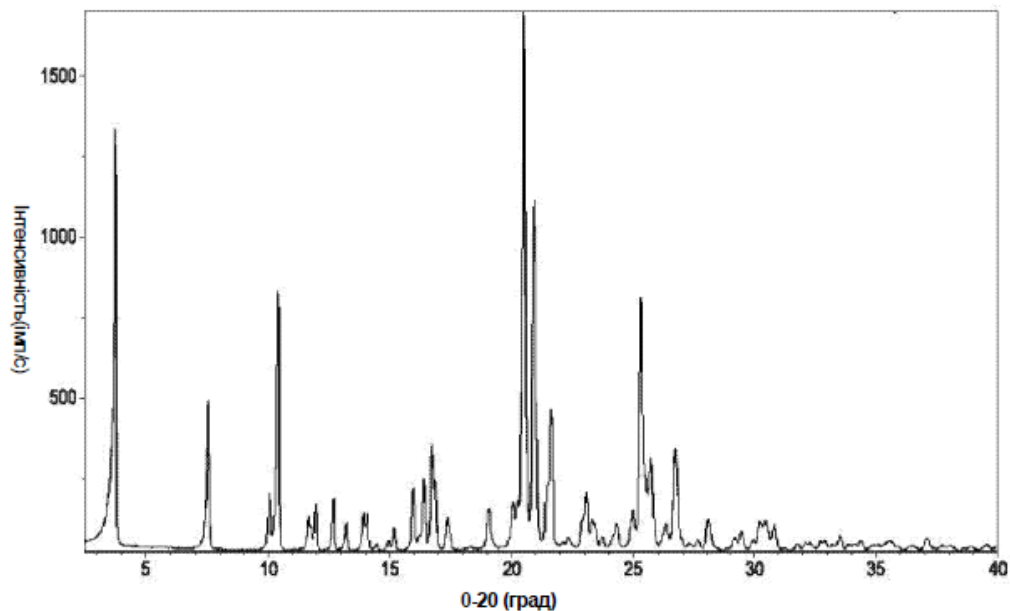
10 форма А тозилату Сполуки 1 характеризується збільшенням приблизно на 0,9 мас. %, виміряним методом ДСП, при переході із середовища з відотною вологістю 5 % в середовище з відотною вологістю 95%;

форма В тозилату Сполуки 1 характеризується збільшенням маси приблизно на 0,9 мас. %, виміряним методом ДСП, при перенесенні із середовища з відотною вологістю 5 % в середовище з відотною вологістю 95%.

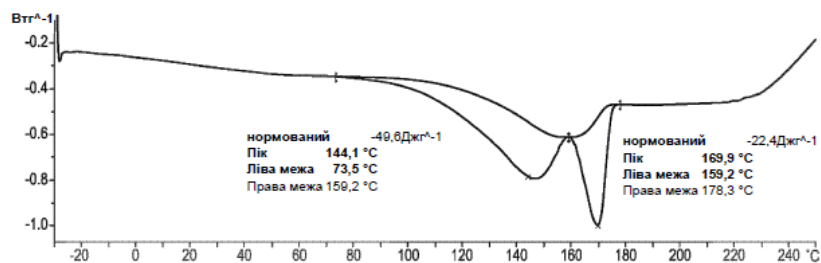
15 6. Фармацевтична композиція, яка містить кристалічну сольову форму за будь-яким із пп. 1-5 і фармацевтично прийнятний наповнювач.

7. Кристалічна сольова форма за будь-яким із пп. 1-5 для застосування в лікуванні раку.

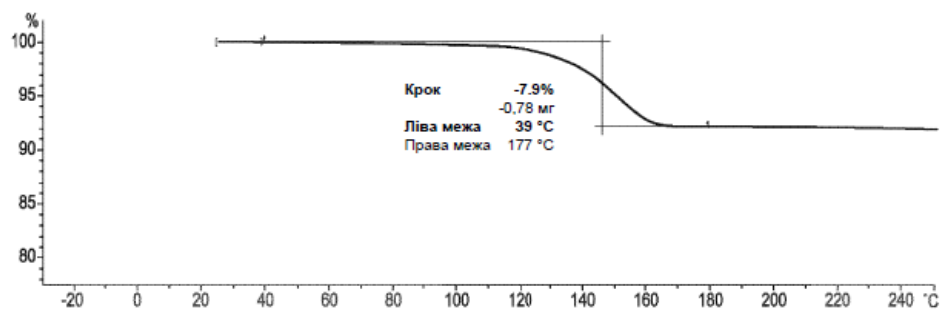
8. Фармацевтична композиція за п. 6 для застосування в лікуванні раку.



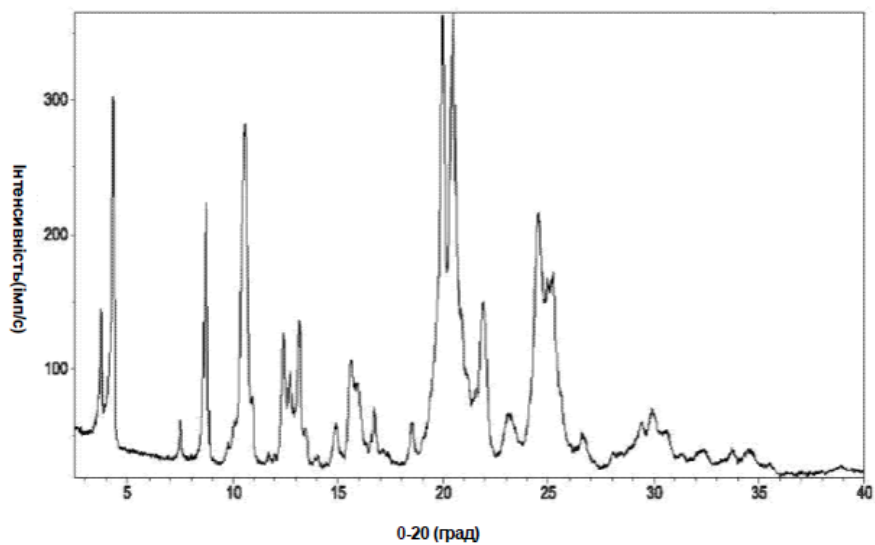
Фіг. 1



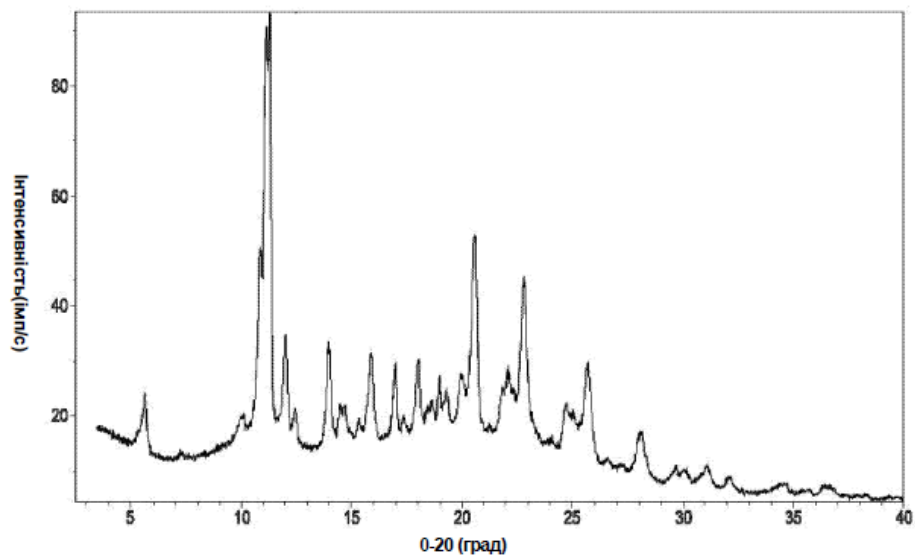
Фіг. 2



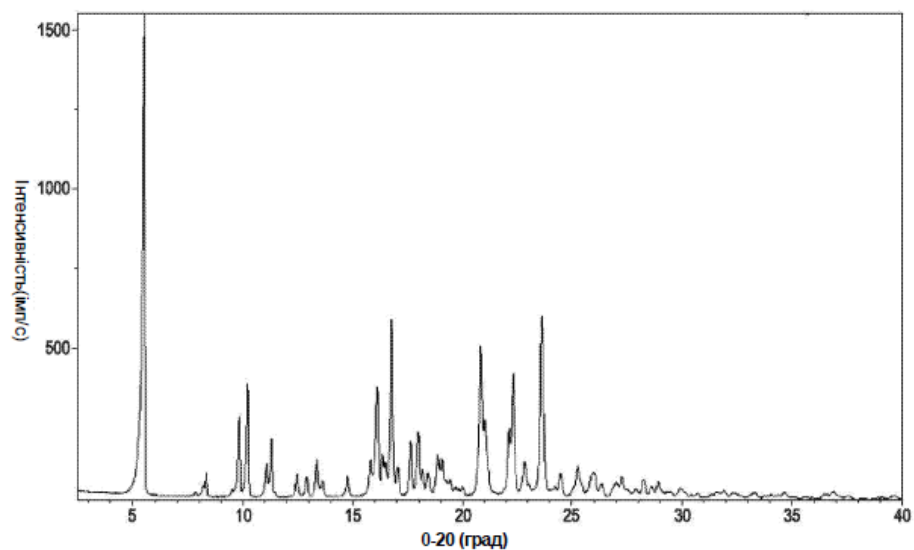
Фіг. 3



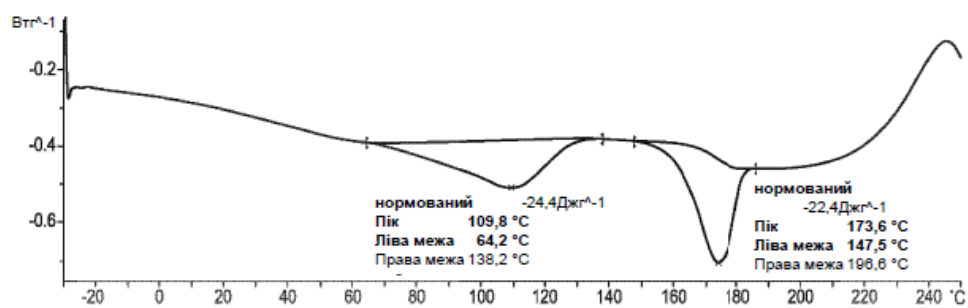
Фіг. 4



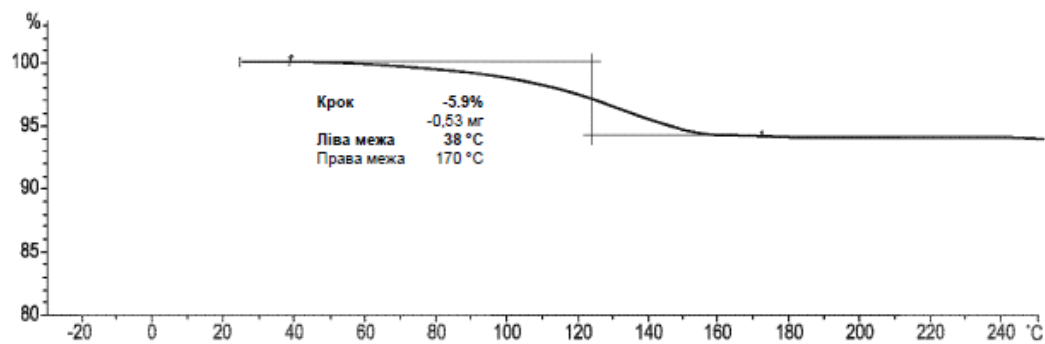
Фіг. 5



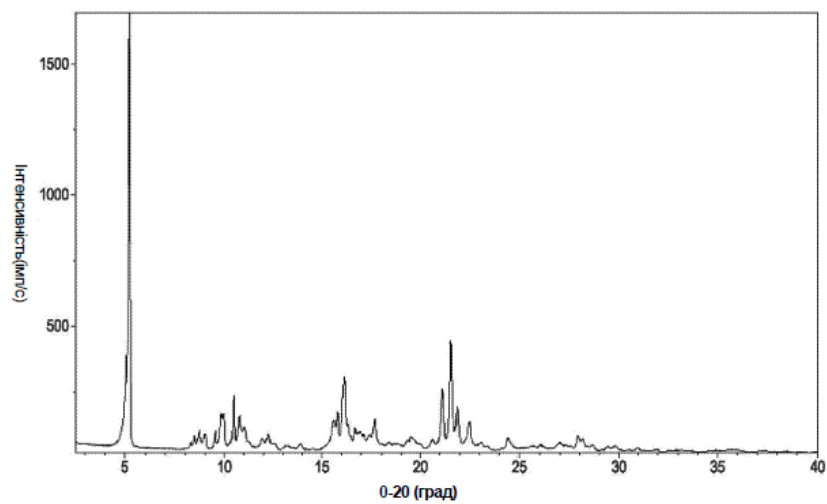
Фиг. 6



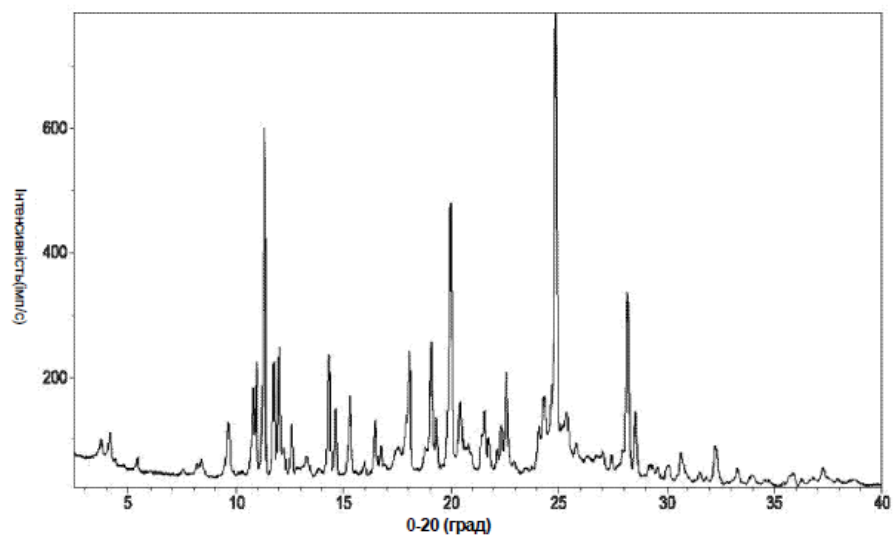
Фиг. 7



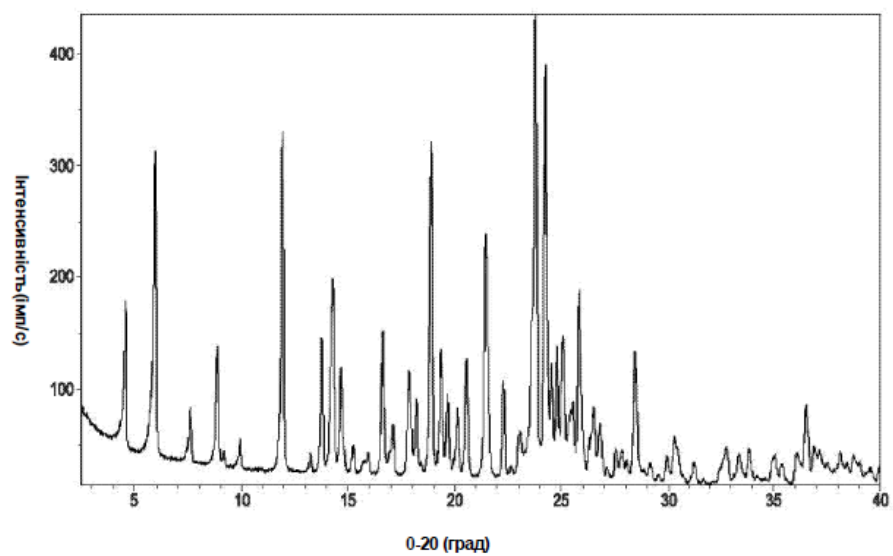
Фиг. 8



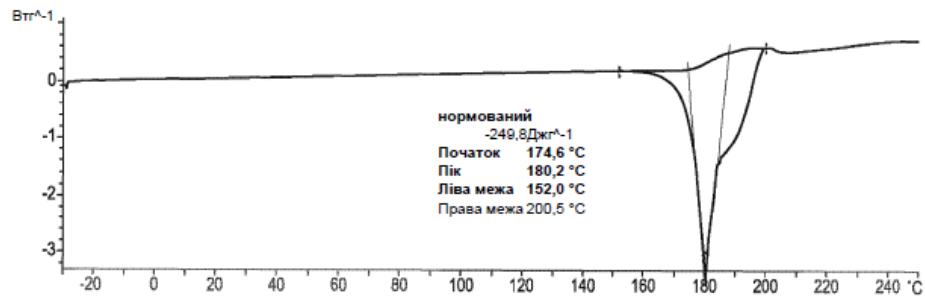
Фіг. 9



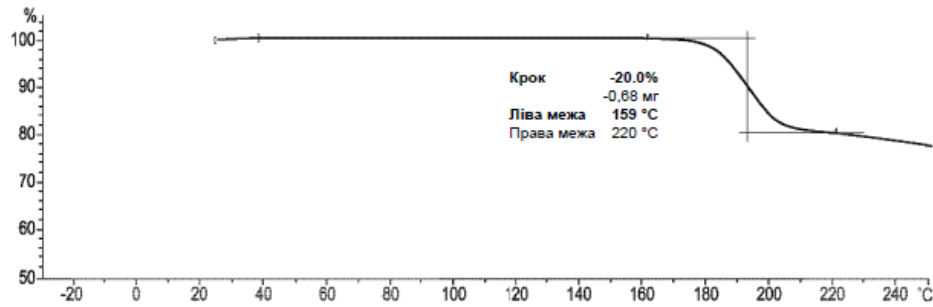
Фіг. 10



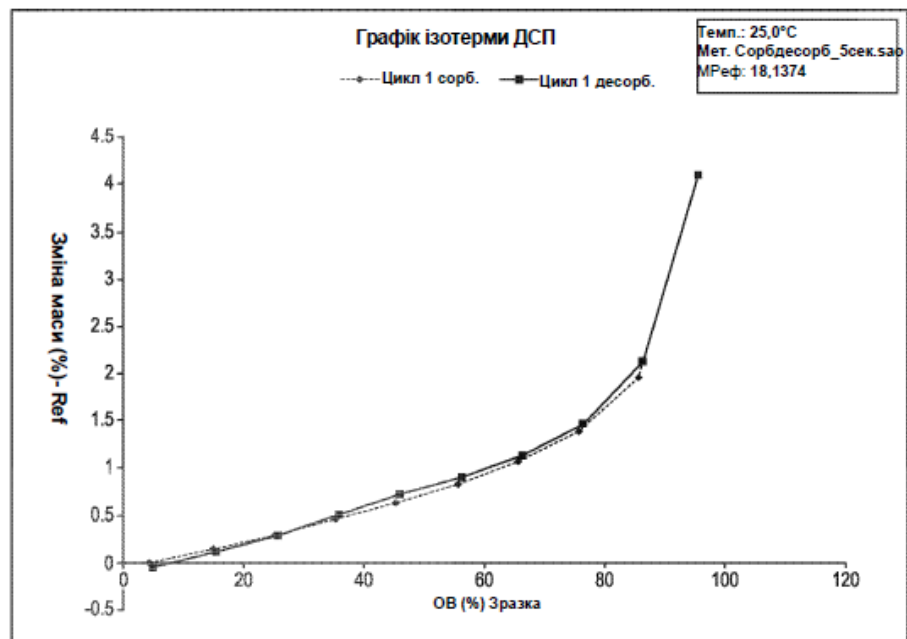
Фіг. 11



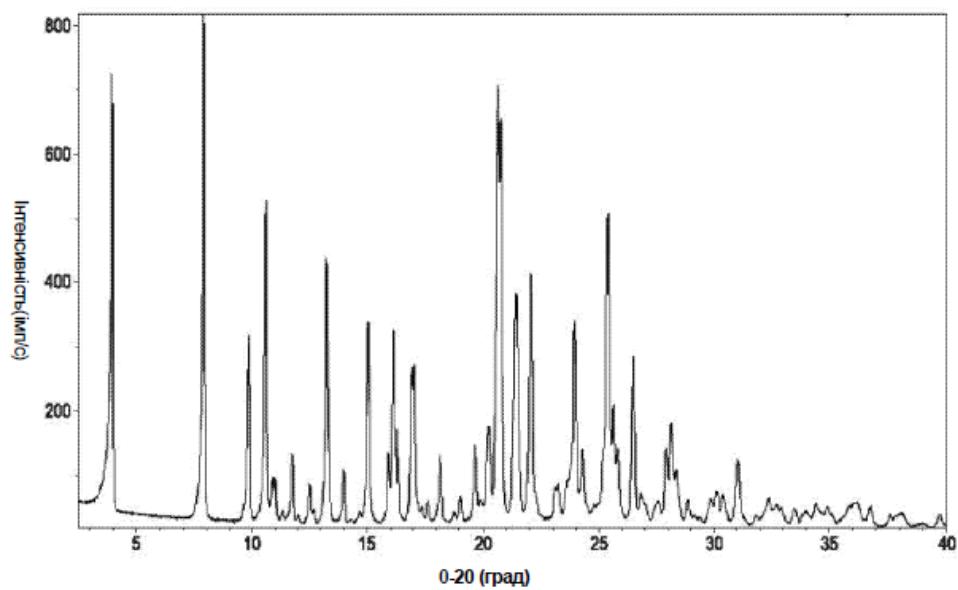
Фіг. 12



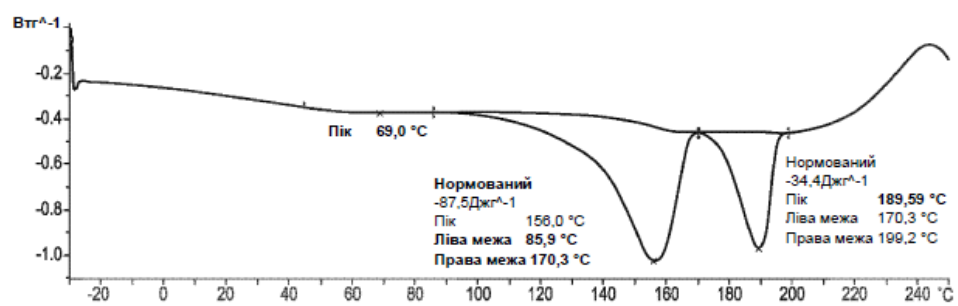
Фіг. 13



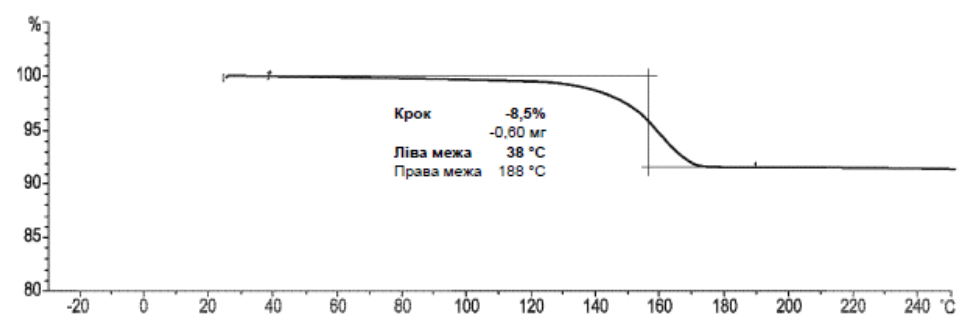
Фіг. 14



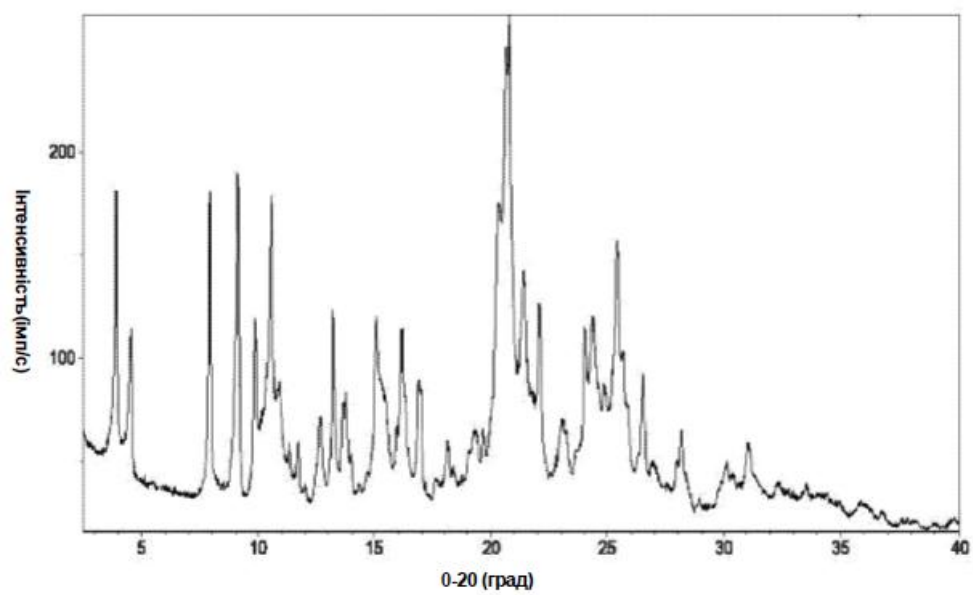
Фіг. 15



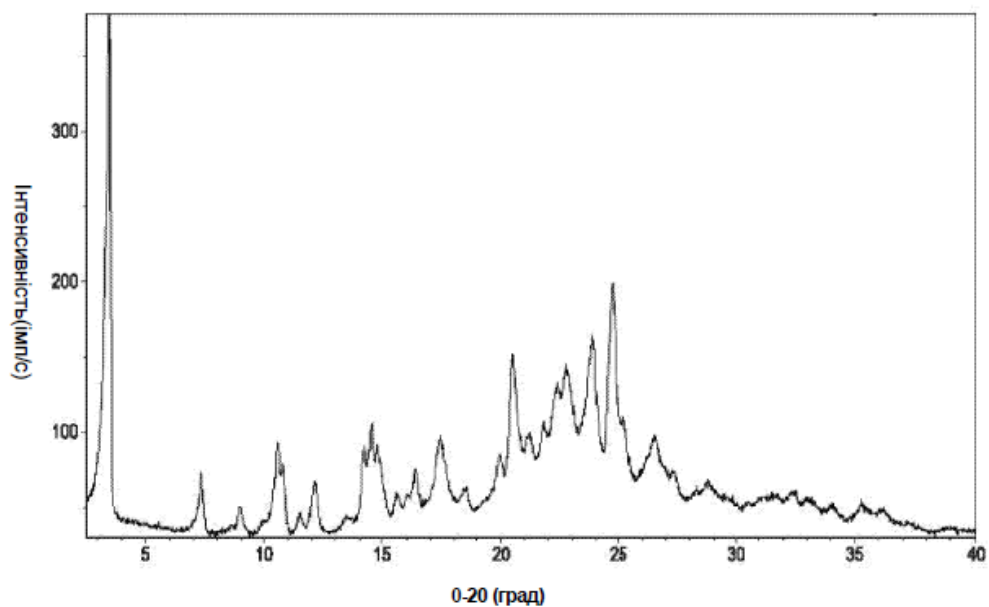
Фіг. 16



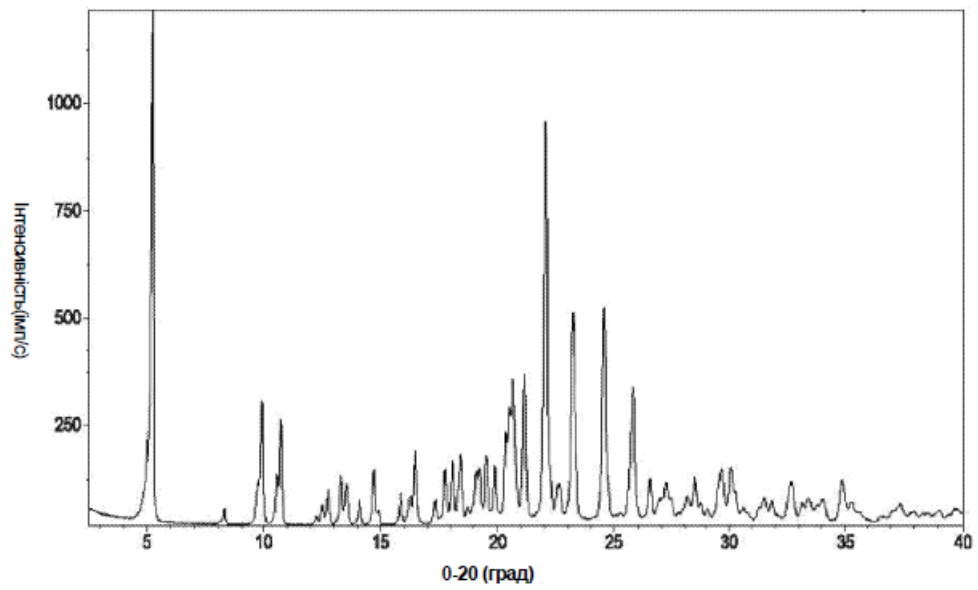
Фіг. 17



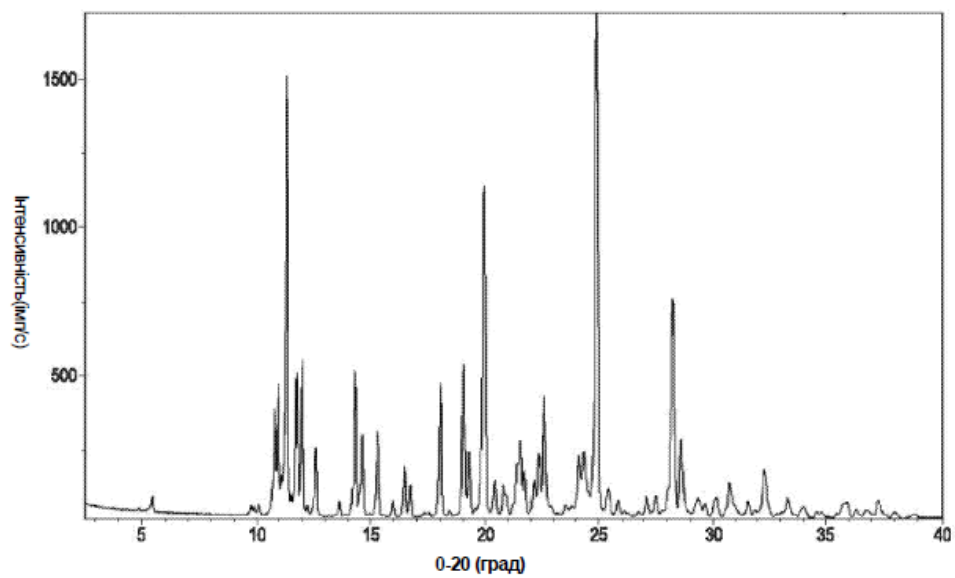
Фиг. 18



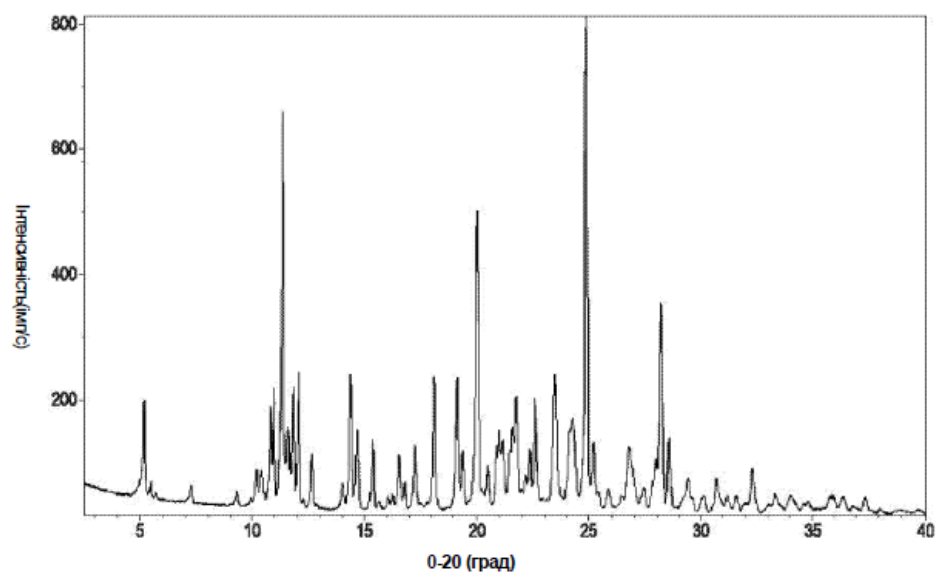
Фиг. 19



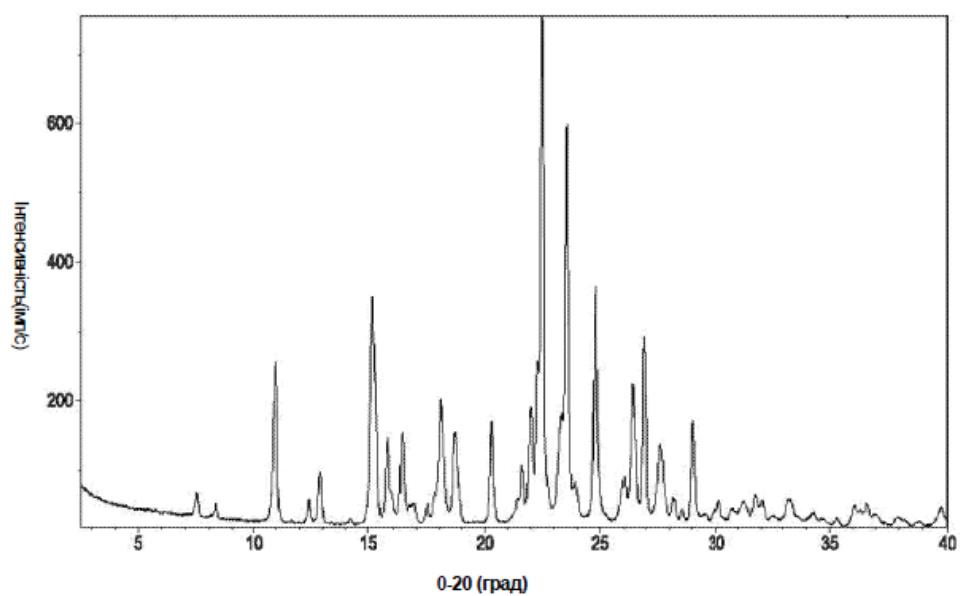
Фиг. 20



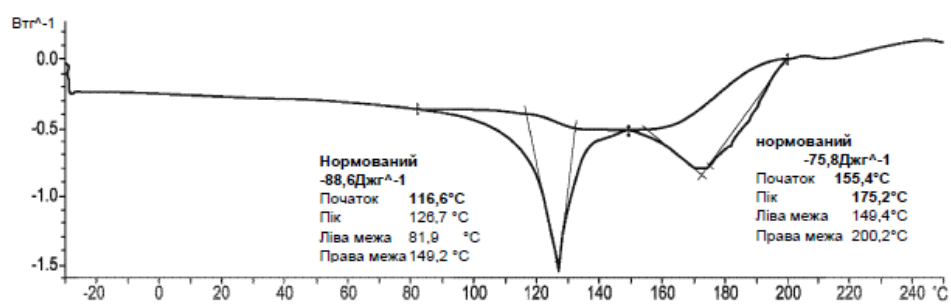
Фиг. 21



Фіг. 22



Фіг. 23



Фіг. 24

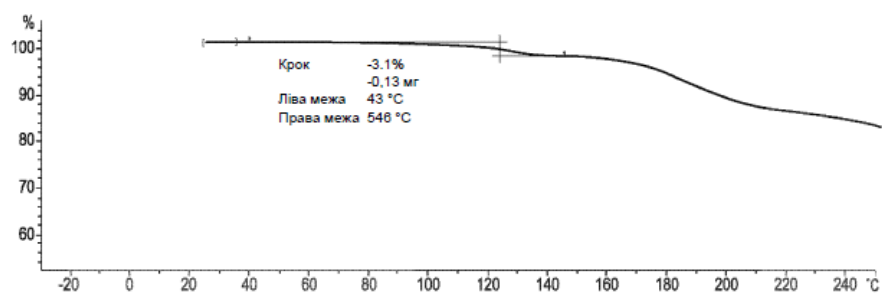
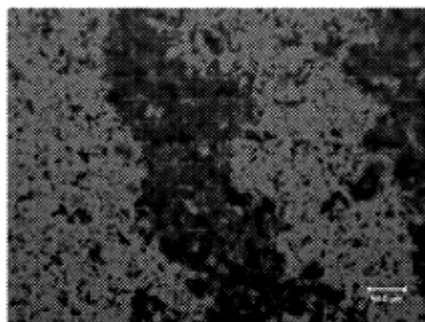
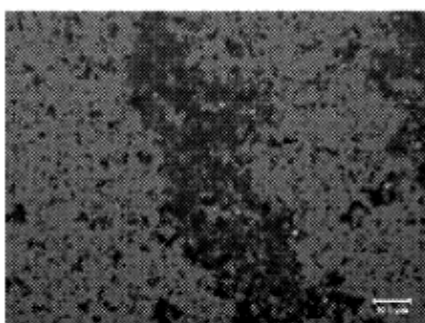


Fig. 25



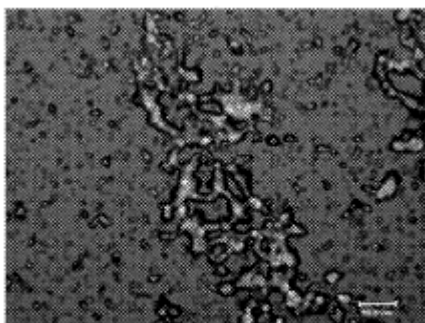
28.0°C

Fig. 26A



129.3°C

Fig. 26B



133.0°C

Fig. 26C

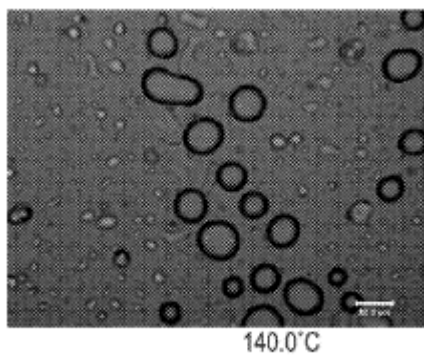


Fig. 26D

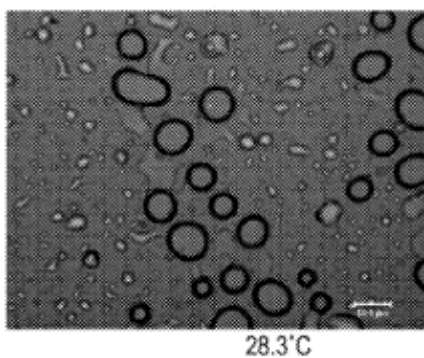


Fig. 26E

Маса % у завис. від Відносної вологості

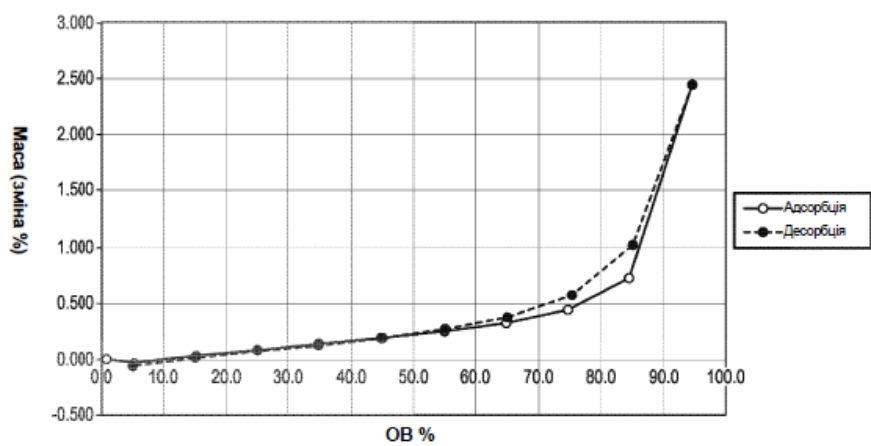
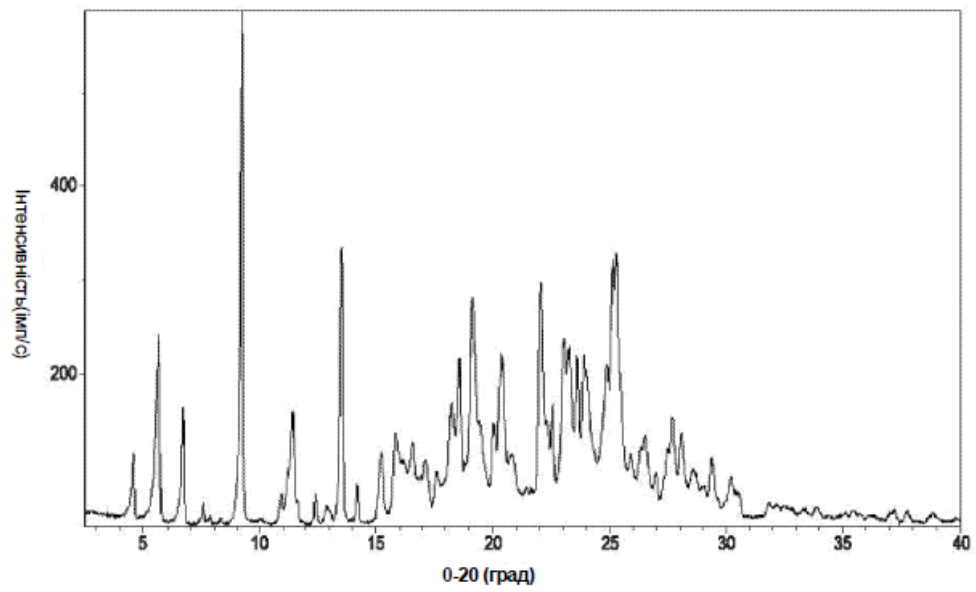
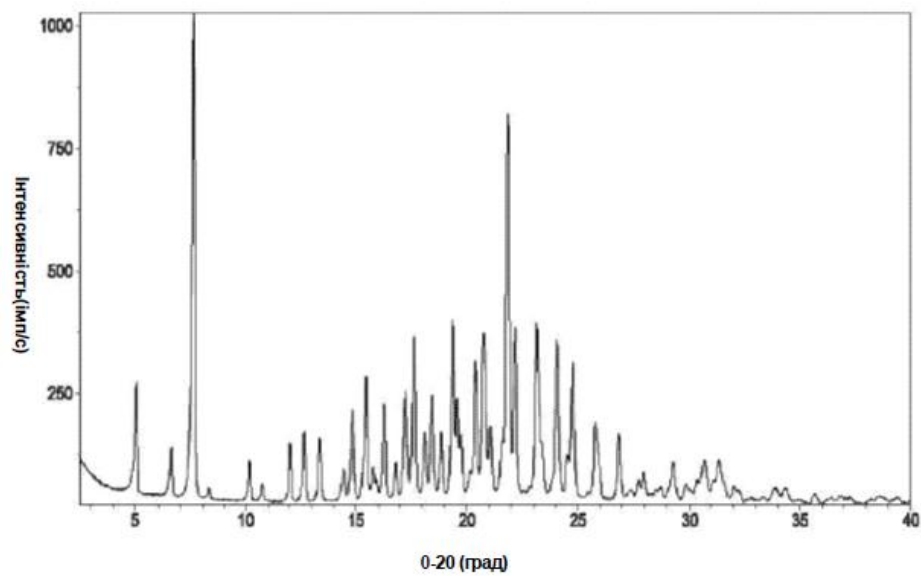


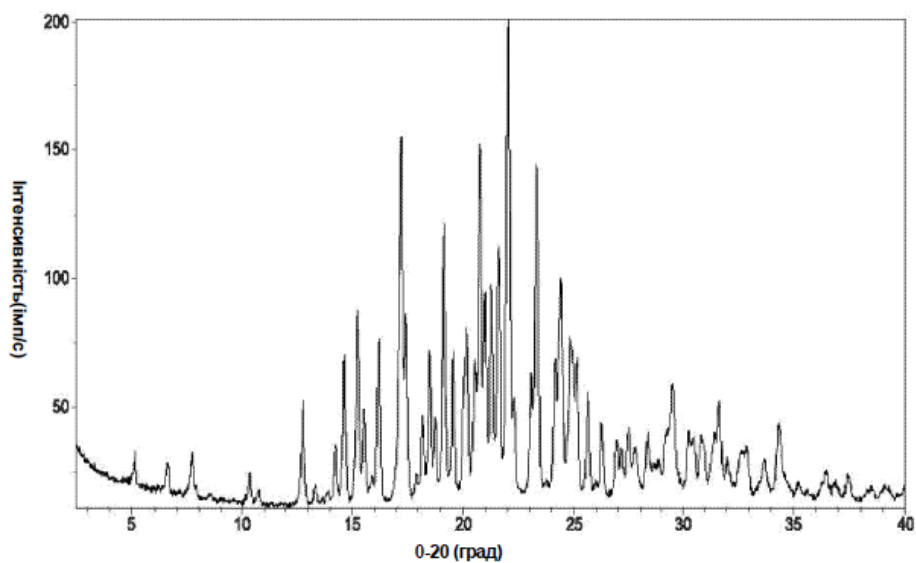
Fig. 27



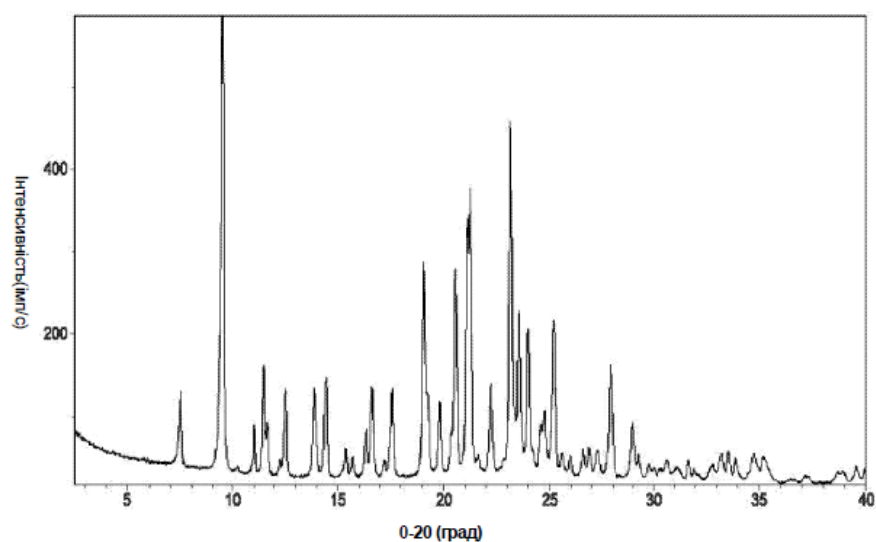
Фіг. 28



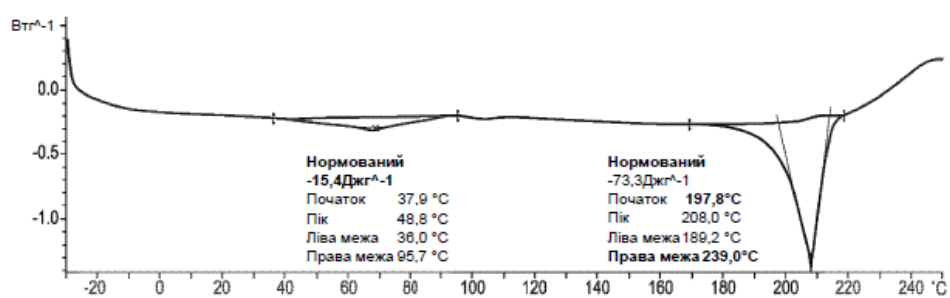
Фіг. 29



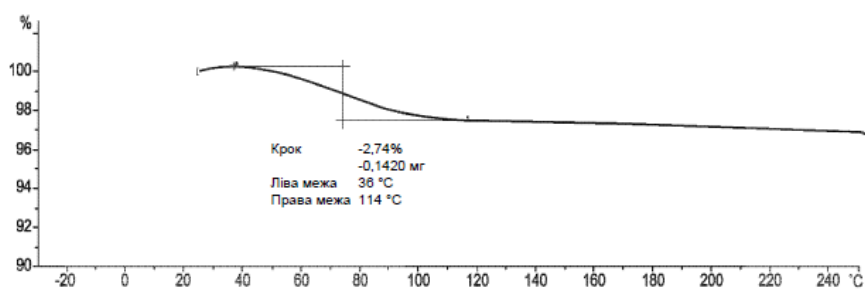
Фіг. 30



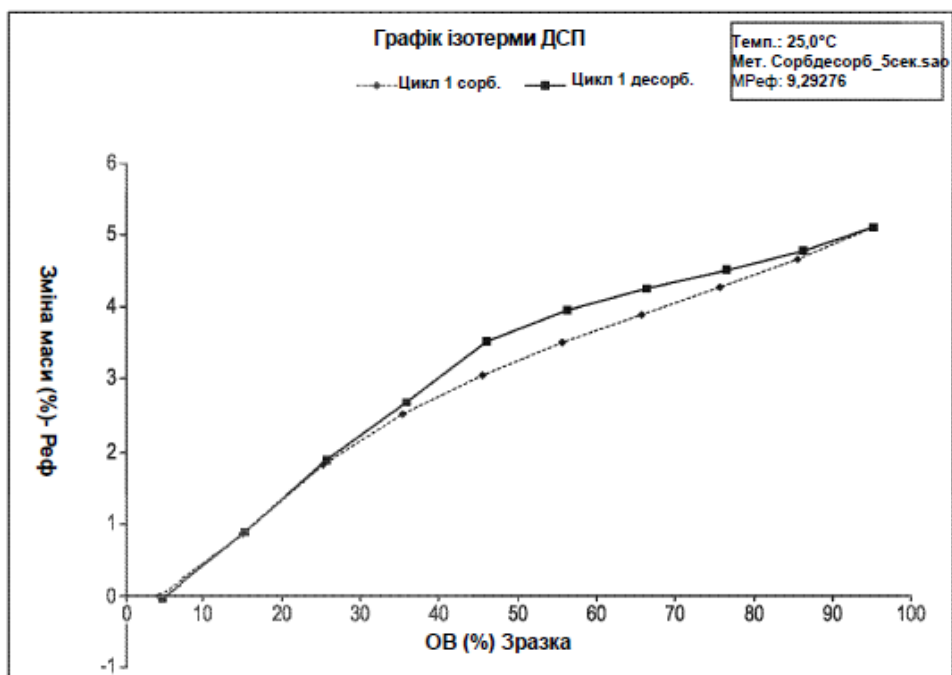
Фіг. 31



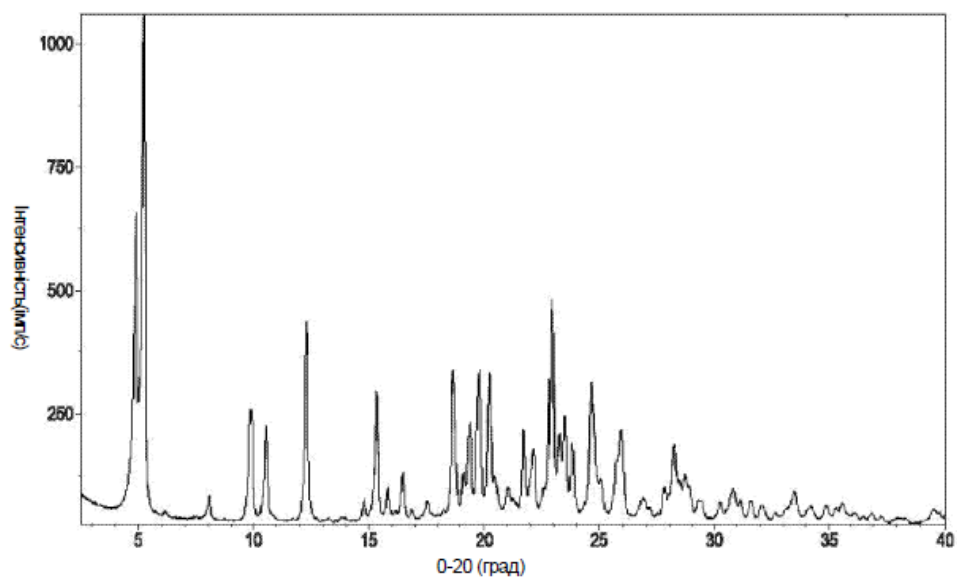
Фіг. 32



Фіг. 33



Фіг. 34



Фіг. 35

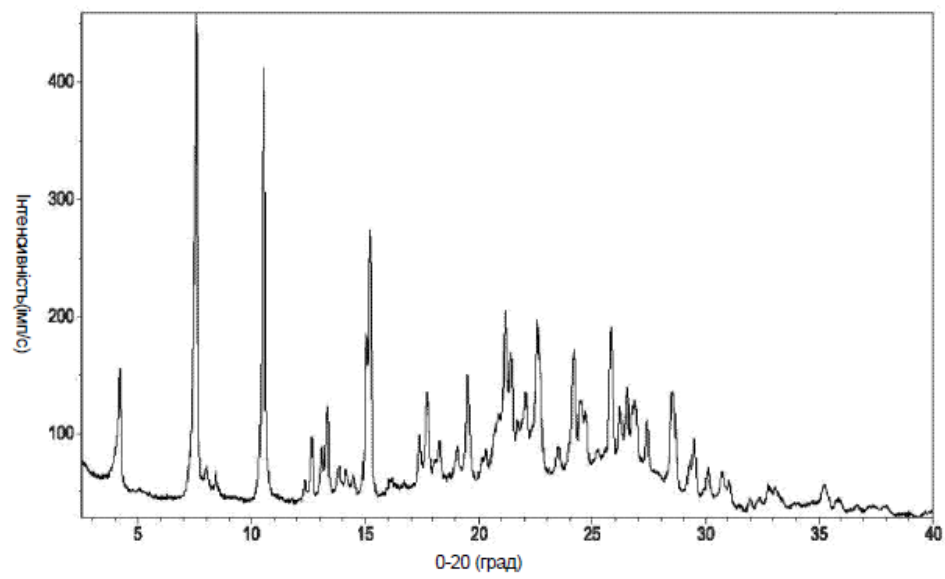


Fig. 36

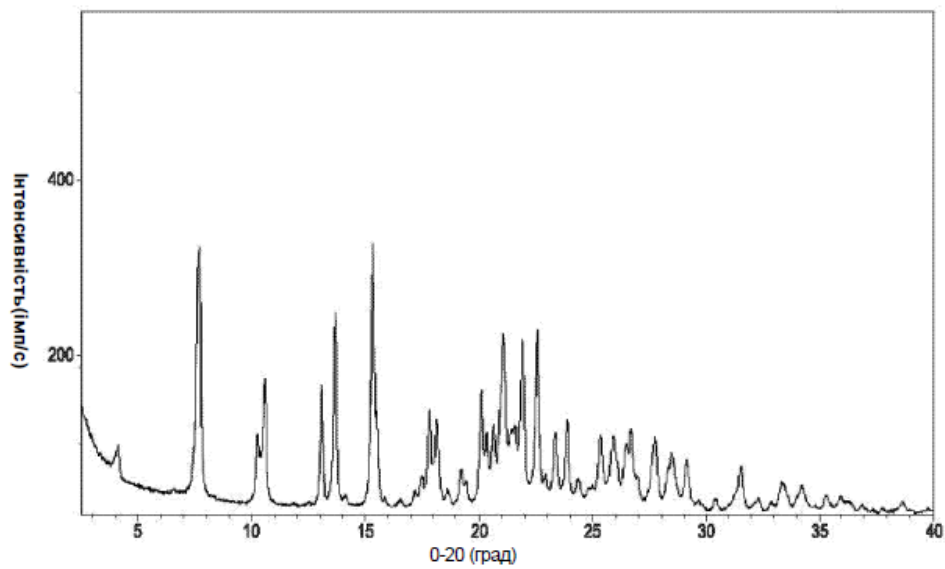
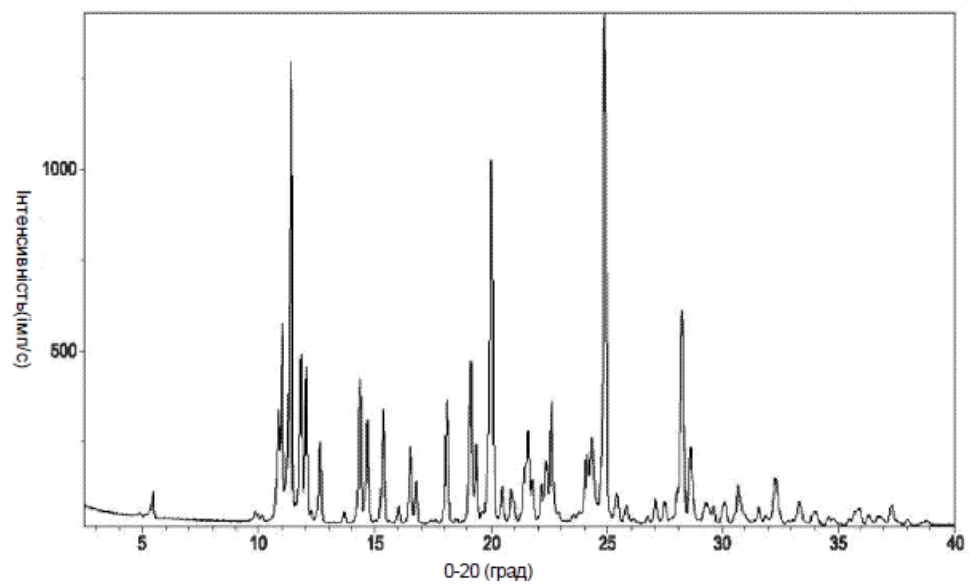
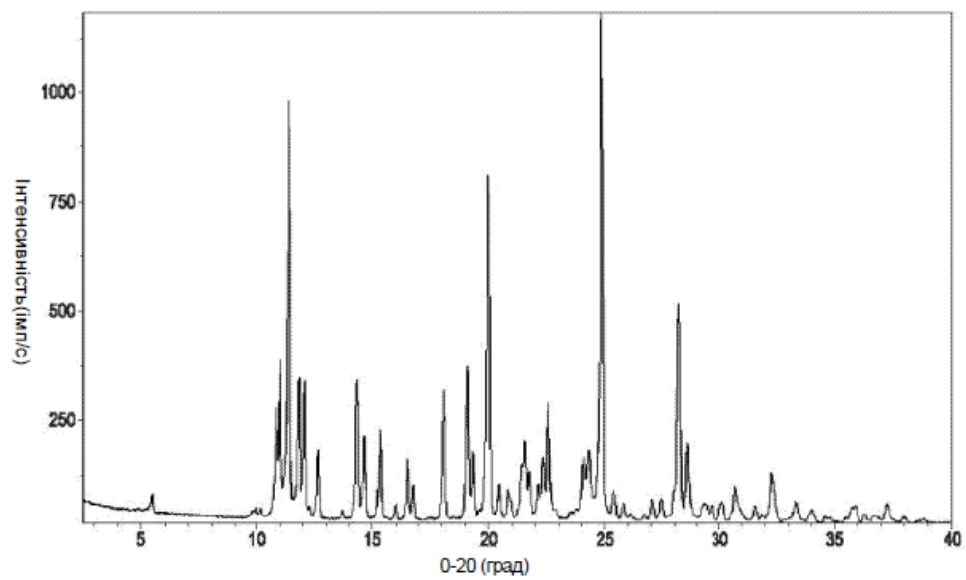


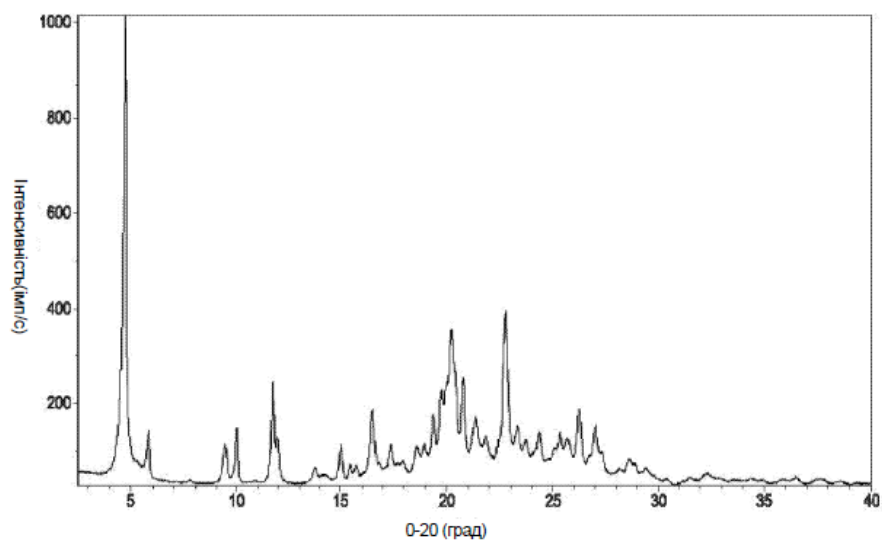
Fig. 37



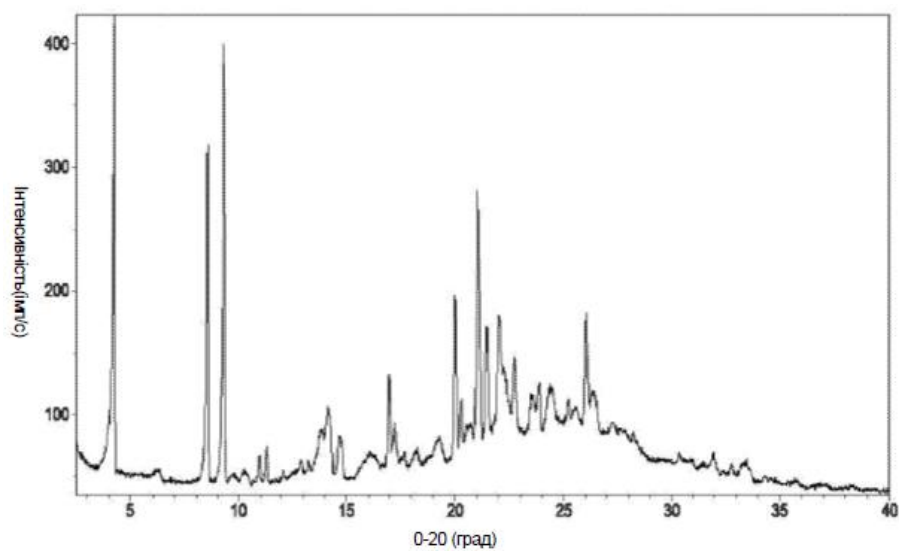
Фиг. 38



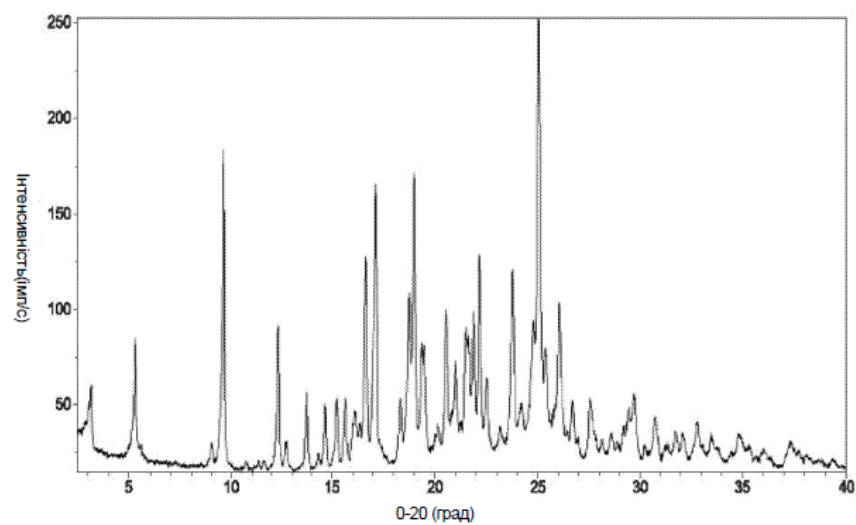
Фиг. 39



Фиг. 40



Фиг. 41



Фиг. 42

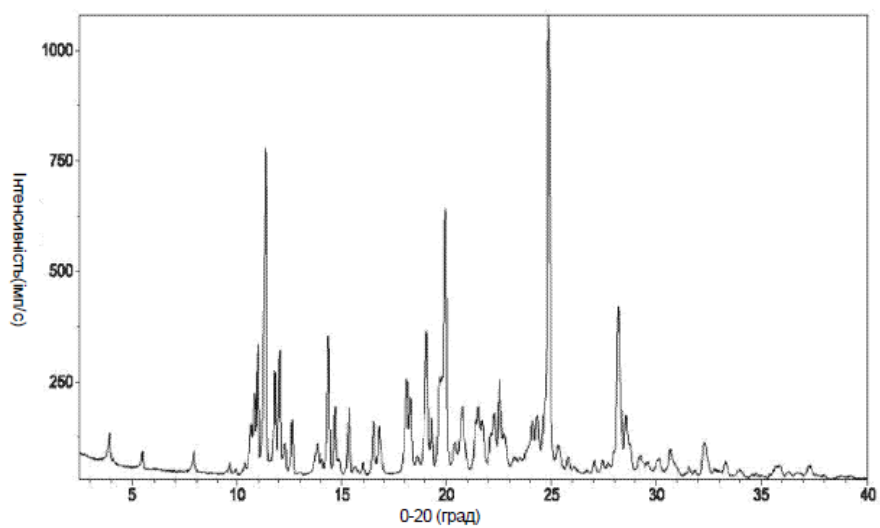


Fig. 43

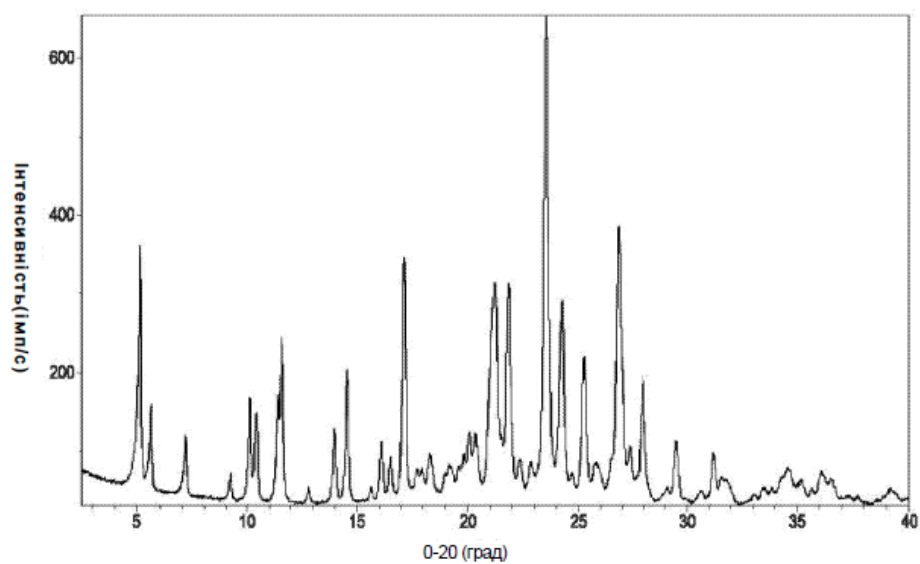


Fig. 44

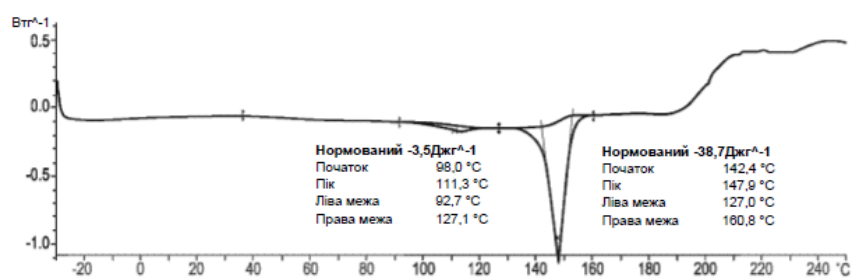
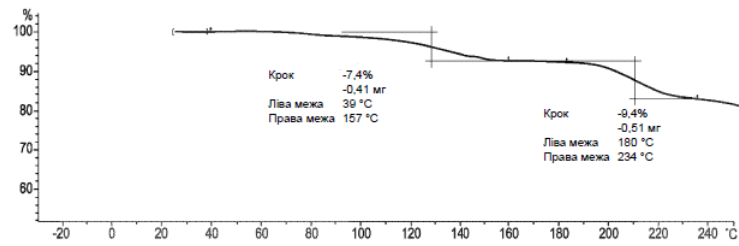
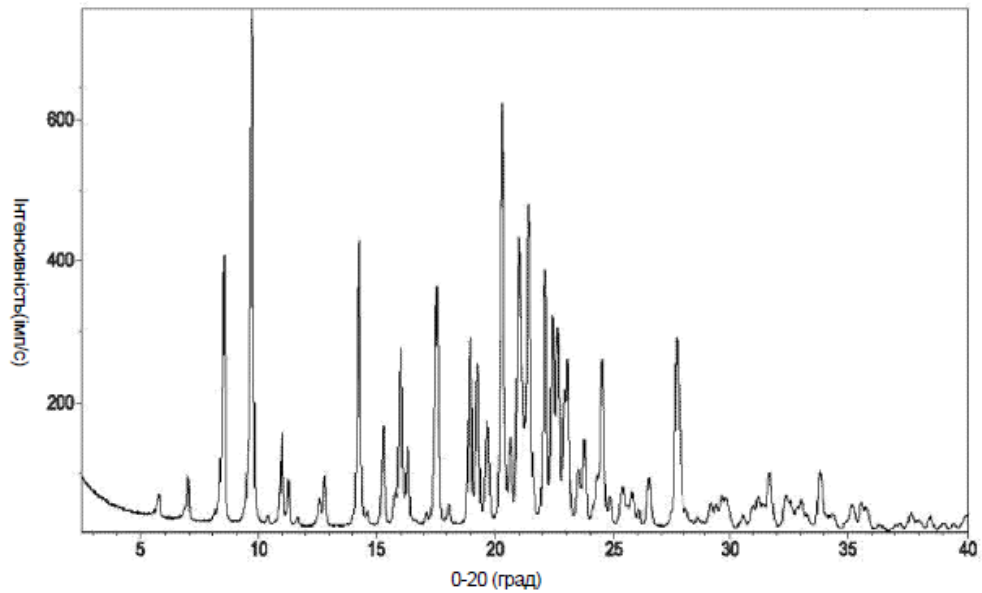


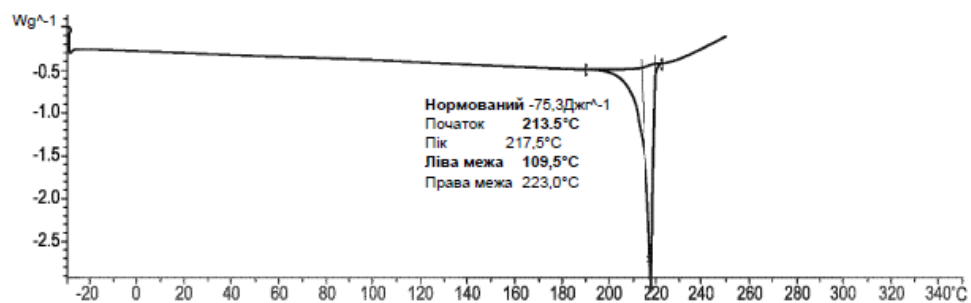
Fig. 45



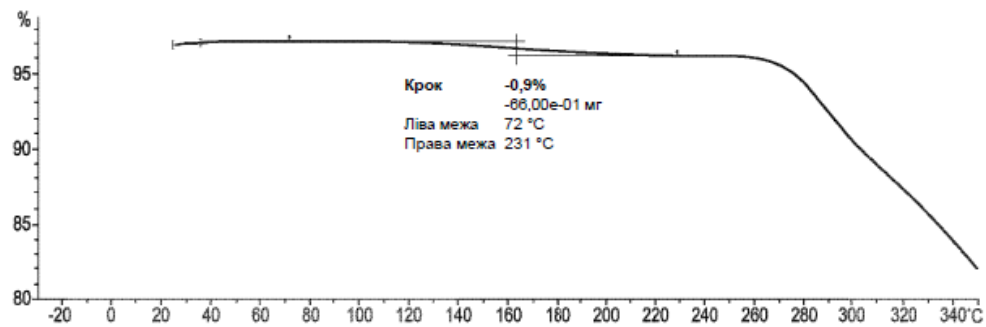
Фіг. 46



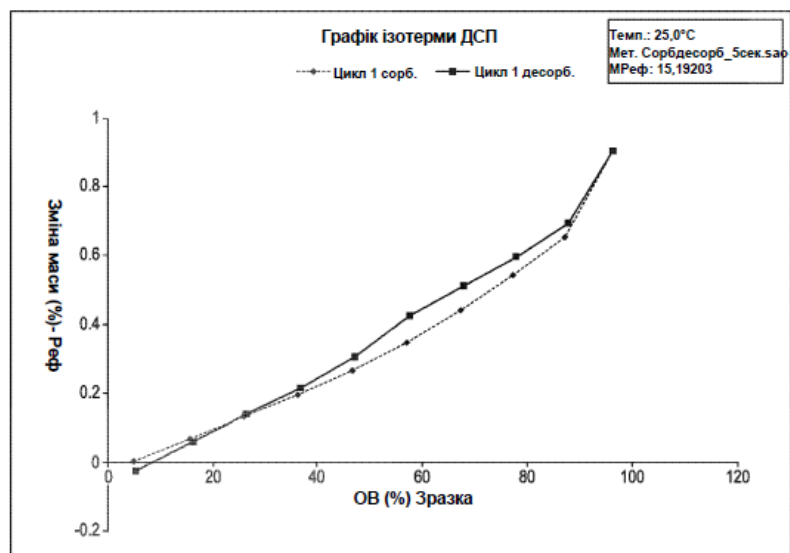
Фіг. 47



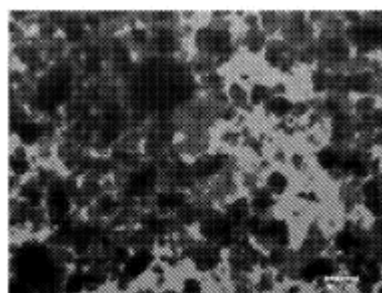
Фіг. 48



Фіг. 49

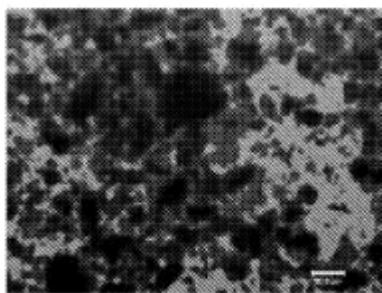


Фиг. 50



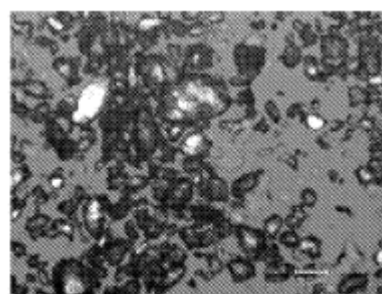
29.9°C

Фиг. 51A



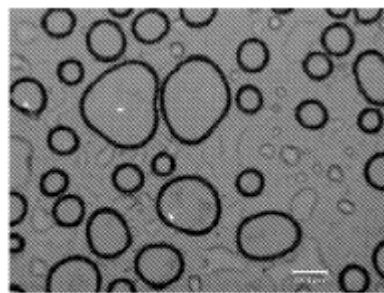
199.3°C

Фиг. 51B



214.4°C

Фиг. 51C



217.9°C

Fig. 51D

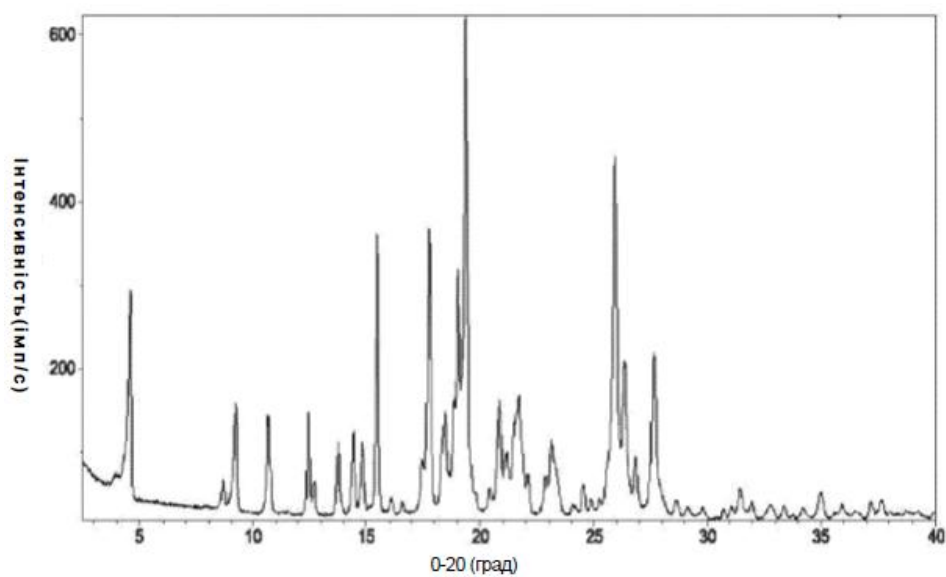


Fig. 52

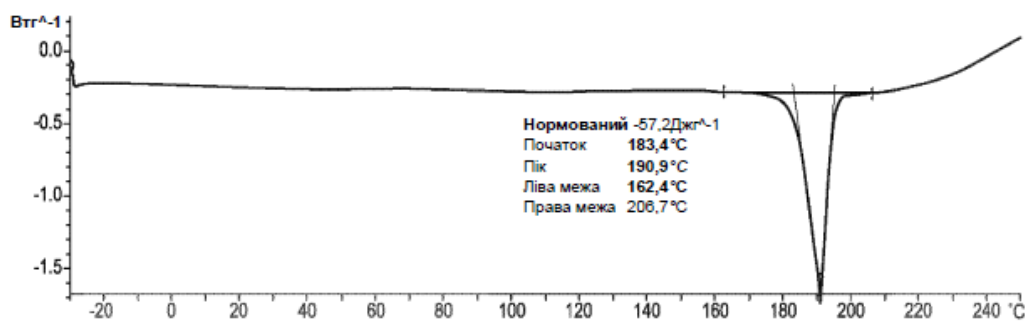
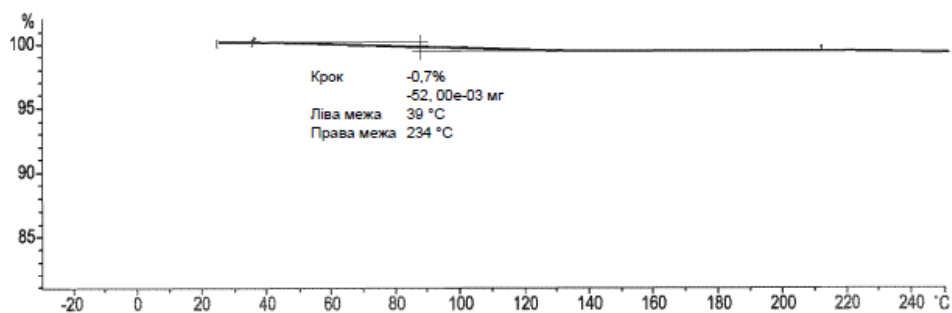
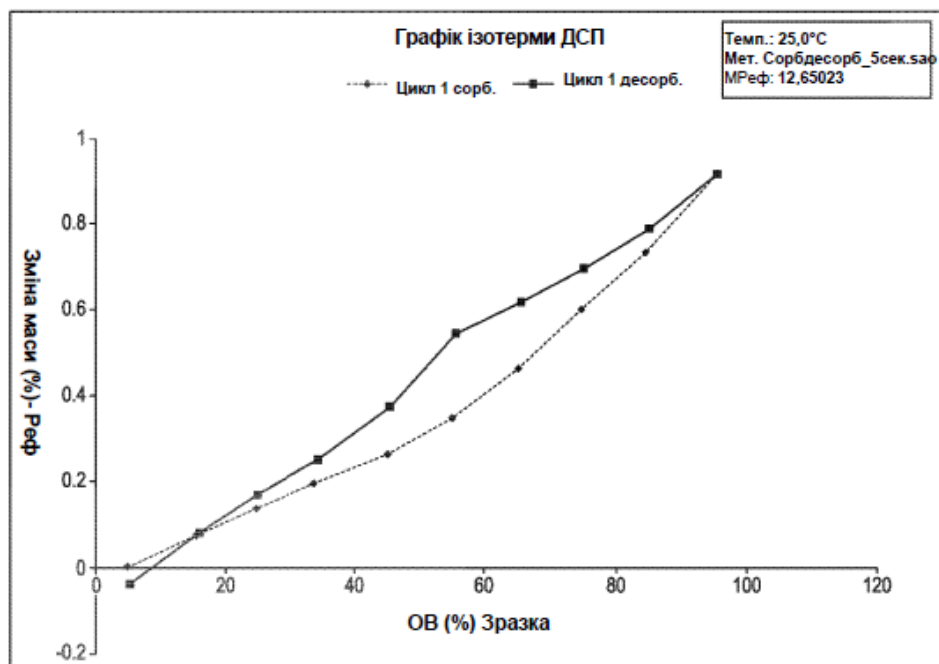


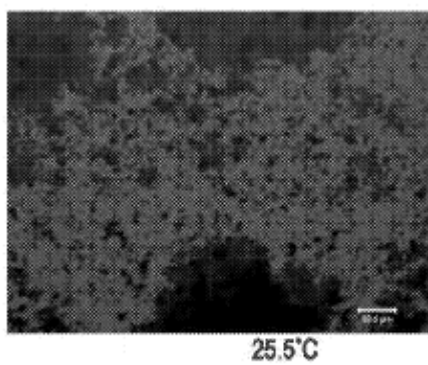
Fig. 53



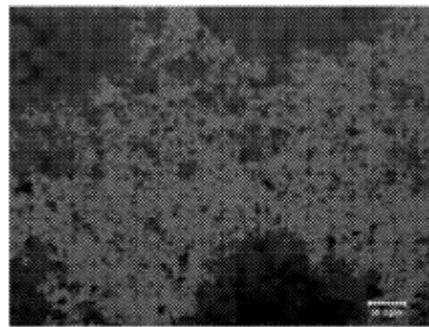
Фіг. 54



Фіг. 55

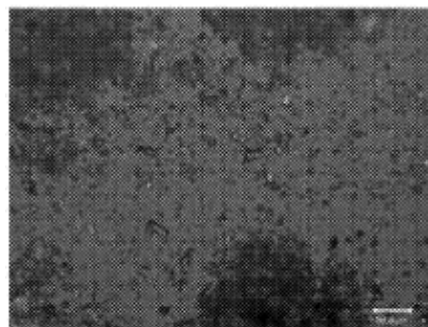


Фіг. 56A



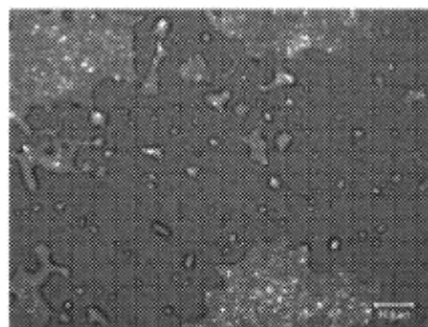
172.0°C

Fig. 56B



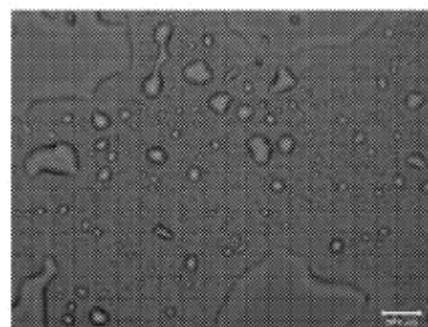
188.0°C

Fig. 56C



194.0°C

Fig. 56D



200.1°C

Fig. 56E

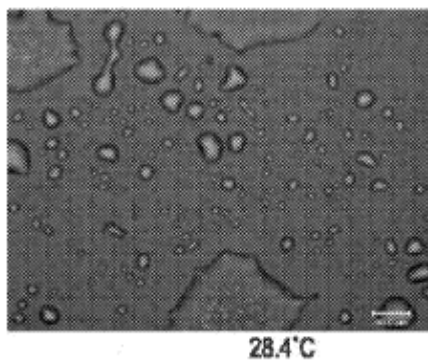
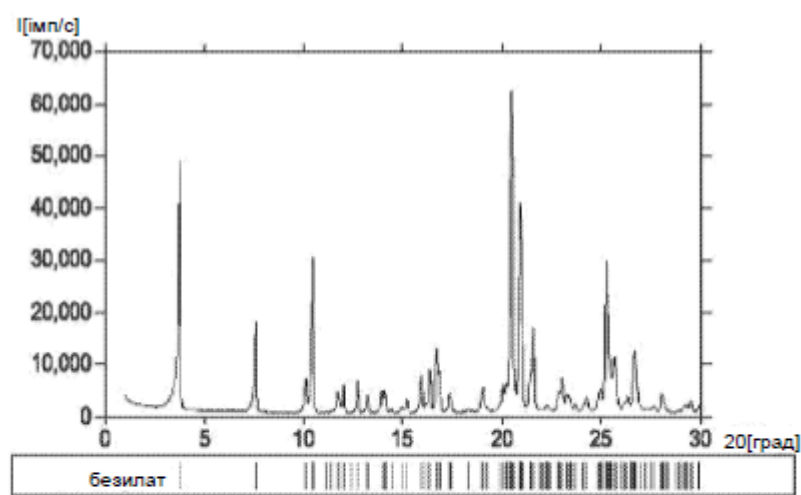
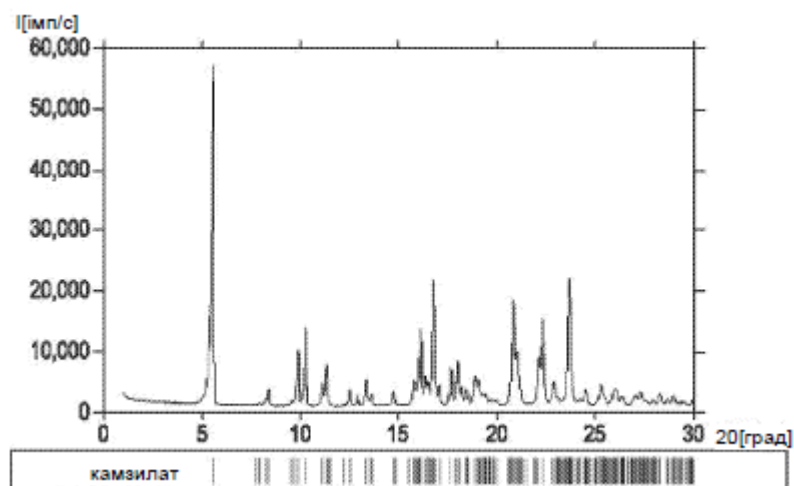


Fig. 56F



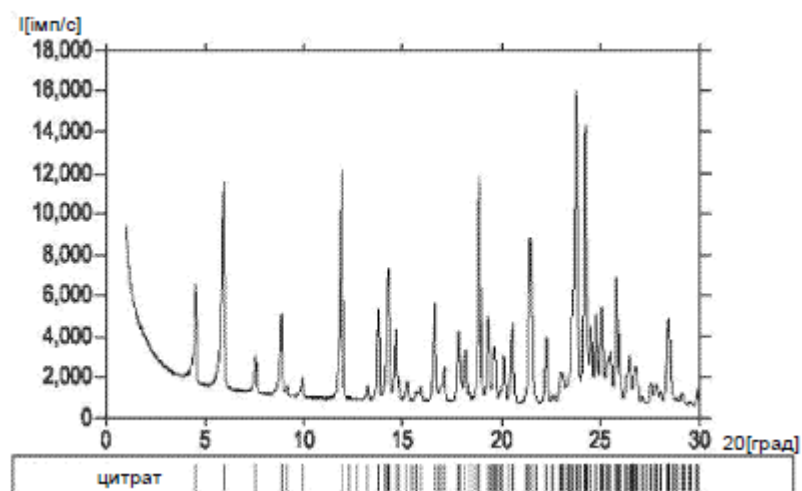
безилат	
Тип Браве	Триклінна
a [Å]	8,913
b [Å]	9,121
c [Å]	23,727
α [град.]	93,17
β [град.]	98,70
γ [град.]	105,12
Обсяг [Å³/лунка]	1,831,6
Хіральний вміст?	Не вказано
Символ згасання	P-
Просторова(-і) гуппа(-и)	P1(1), P1̄(2)

Fig. 57



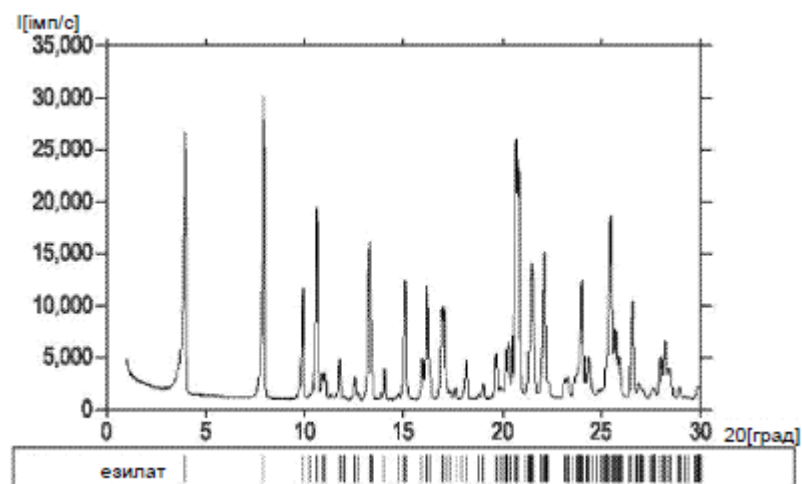
камзилат	
Тип Брэгге	Примітивна моноклінна
a [Å]	11,413
b [Å]	31,799
c [Å]	11,622
α [град.]	90
β [град.]	101,91
γ [град.]	90
Обсяг [Å ³ /лунка]	4,127,1
Хіральний вміст?	Хіральна
Коефіцієнт згасання	P1 2 ₁ 1
Просторова(-і) група(-и)	P2 ₁ (4)

Фіг. 58



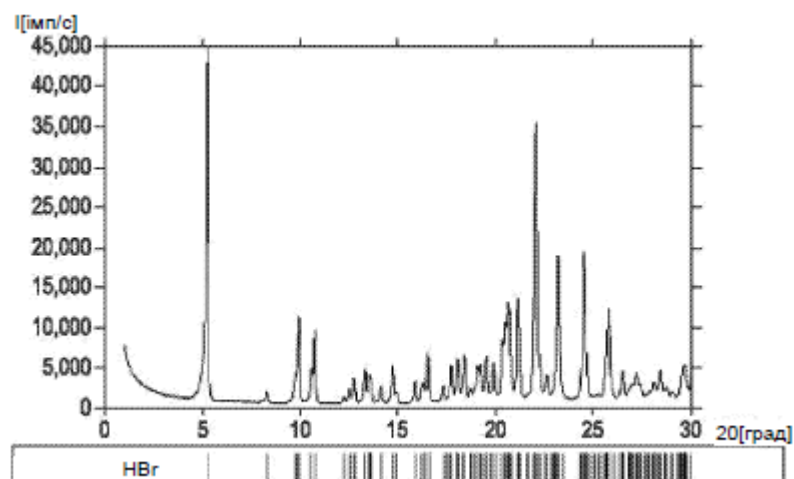
цитрат	
Тип Браве	Примітивна орторомбічна
a [Å]	38,495
b [Å]	23,202
c [Å]	7,473
α [град.]	90
β [град.]	90
γ [град.]	90
Обсяг [Å ³ /лунка]	6,674,6
Хіральний вміст?	Ахіральний
Символ згасання	P b c a
Просторова(-і) група(-и)	Pbca (61)

Fig. 59



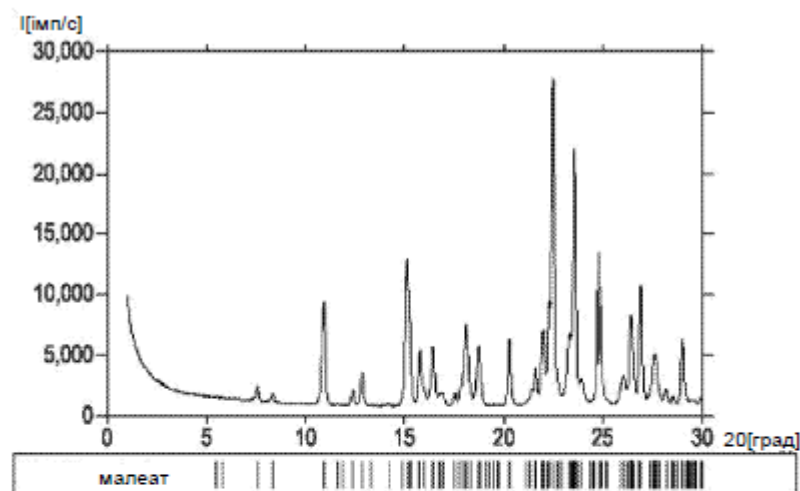
езилат	
Тип Браве	Триклінна
a [Å]	8,593
b [Å]	9,223
c [Å]	22,439
α [град.]	94,60
β [град.]	95,33
γ [град.]	103,05
Обсяг [Å ³ /лунка]	1,715,6
Хіральний вміст?	Не вказано
Символ згасання	P-
Просторова(-і) група(-и)	P1(1), P1̄(2)

Fig. 60



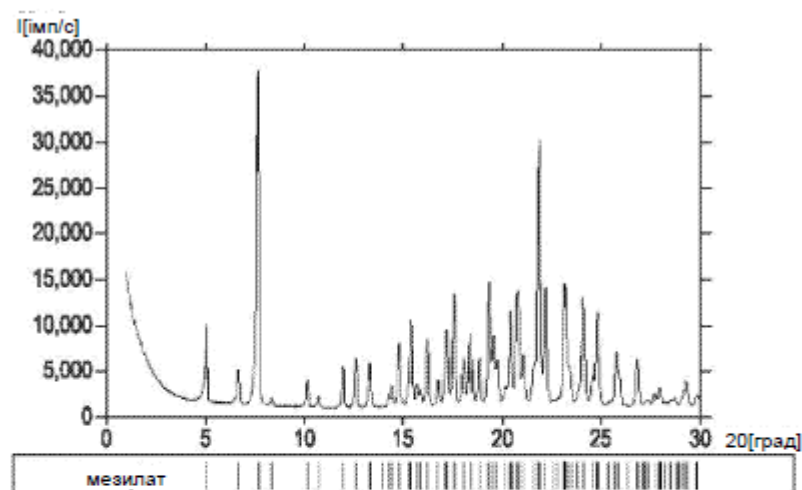
HBr	
Тип Браве	T Примітивна моноклінна
a [Å]	10,652
b [Å]	9,460
c [Å]	33,496
α [град.]	90
β [град.]	91,13
γ [град.]	90
Обсяг [Å³/лунка]	3,374,7
Хіральний вміст?	Ахіральний
Символ згасання	P1 2₁/c 1
Просторова(-і) група(-и)	P2₁/c (14)

Фіг. 61



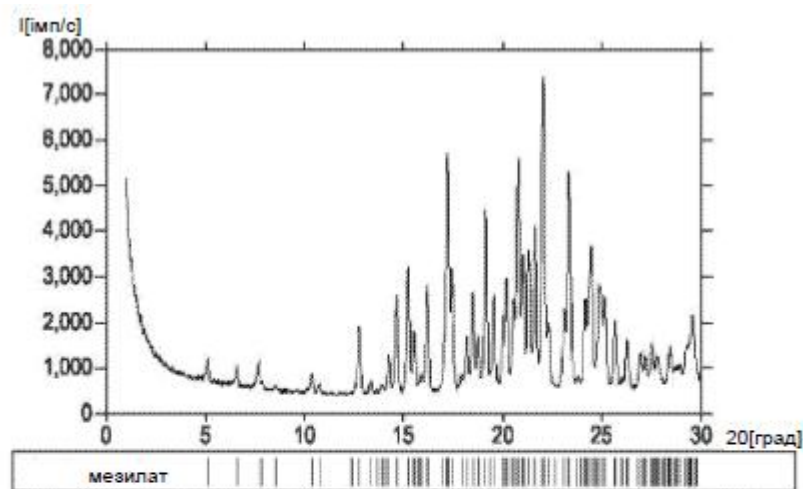
maleat	
Тип Браве	Триклінна
a [Å]	6,264
b [Å]	15,319
c [Å]	16,232
α [град.]	95,43
β [град.]	90,51
γ [град.]	94,67
Обсяг [Å ³ /лунка]	1,545,2
Хіральний вміст?	Ахіральний
Символ згасання	P-
Просторова(-і) група(-и)	P1 (1), P $\bar{1}$ (2)

Fig. 62



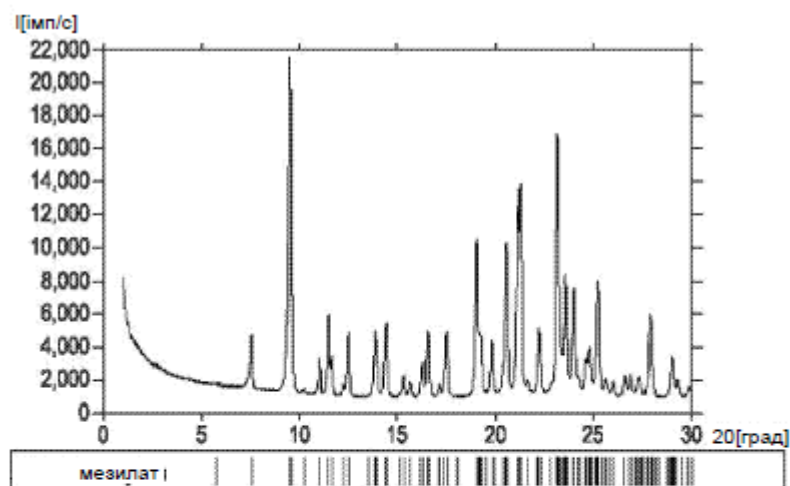
мезилат	
Тип Браве	Примітивна моноклінна
a [Å]	16,369
b [Å]	23,054
c [Å]	26,467
α [град.]	90
β [град.]	90
γ [град.]	90
Обсяг [Å ³ /лунка]	3,886,2
Хіральний вміст?	Ахіральний
Символ згасання	P 2 ₁ 2 ₁ 2 ₁
Просторова(-і) гупа(-и)	P2 ₁ 2 ₁ 2 ₁ (19)P2 ₁ (19)

Фіг. 63



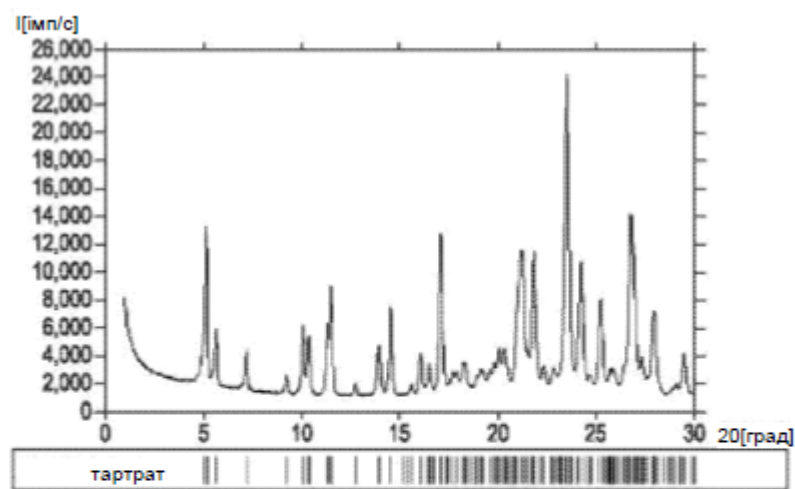
мезилат	
Тип Браве	Примітивна орторомбічна
a [Å]	6,472
b [Å]	22,323
c [Å]	26,607
α [град.]	90
β [град.]	90
γ [град.]	90
Обсяг [Å ³ /лунка]	3,844,0
Хіральний вміст?	Не вказано
Символ згасання	P 2 ₁ 2 ₁ 2 ₁
Просторова(-и) група(-и)	P2 ₁ 2 ₁ 2 ₁ (19)

Fig. 64



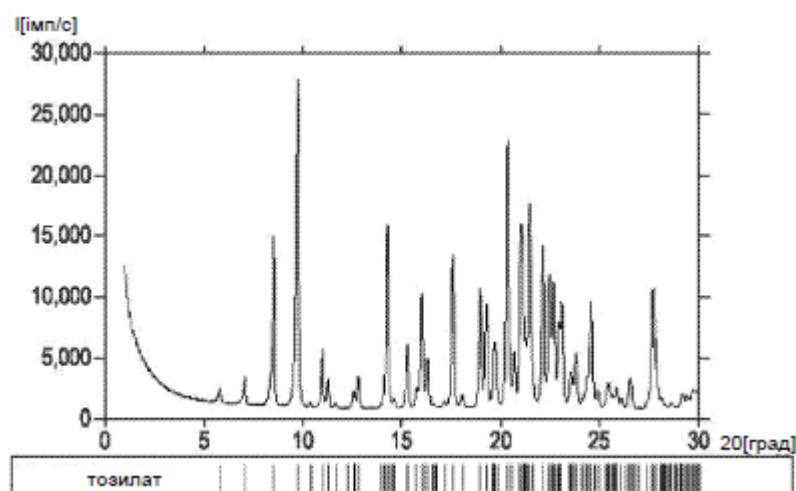
мезипат	
Тип Браве	Триклінна
a [Å]	8,884
b [Å]	11,822
c [Å]	15,312
α [град.]	88,79
β [град.]	81,68
γ [град.]	78,70
Обсяг [Å³/лунка]	1,573,6
Хіральний вміст?	Не вказано
Символ згасання	P-
Просторова(-і) гуппа(-и)	P1 (1), P1̄ (2)

Фіг. 65



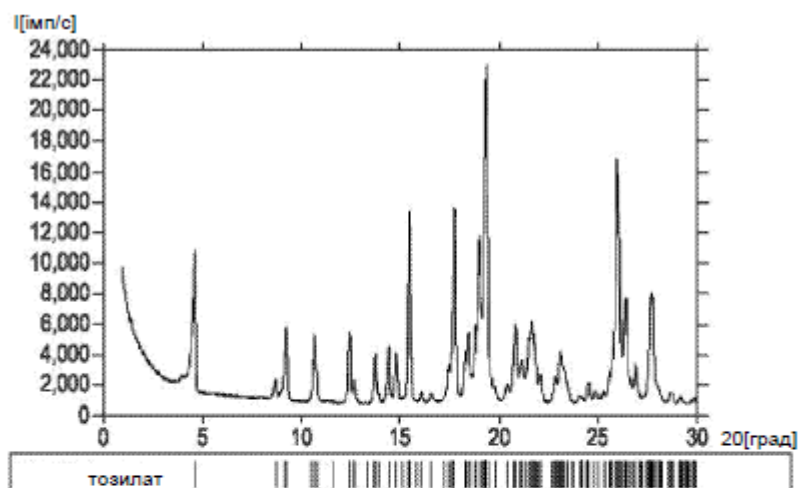
tartar	
Тип Браве	Примітивна моноклінна
a [Å]	5,356
b [Å]	34,062
c [Å]	17,503
α [град.]	90
β [град.]	92,11
γ [град.]	90
Обсяг [Å ³ /лунка]	3,191,0
Хіральний вміст?	Хіральний
Символ згасання	P1 2 ₁ 1
Просторова(-і) група(-и)	P2 ₁ (4)

Fig. 66



тозилат	
Тип Браве	Триклінна
a [Å]	8,824
b [Å]	13,010
c [Å]	15,364
α [град.]	96,03
β [град.]	95,62
γ [град.]	103,96
Обсяг [Å³/лунка]	1,688,2
Хіральний вміст?	Не вказано
Символ згасання	P-
Просторова(-і) гуппа(-и)	P1 (1), P1̄ (2)

Фиг. 67



тозилат	
Тип Брэгге	Триклінна
a [Å]	8,501
b [Å]	10,393
c [Å]	19,667
α [град.]	98,40
β [град.]	99,75
γ [град.]	97,34
Обсяг [Å³/лунка]	1,673,3
Хіральний вміст?	Ахіральний
Символ згасання	P-
Просторова(-и) група(-и)	P1 (1), P1̄ (2)

Fig. 68

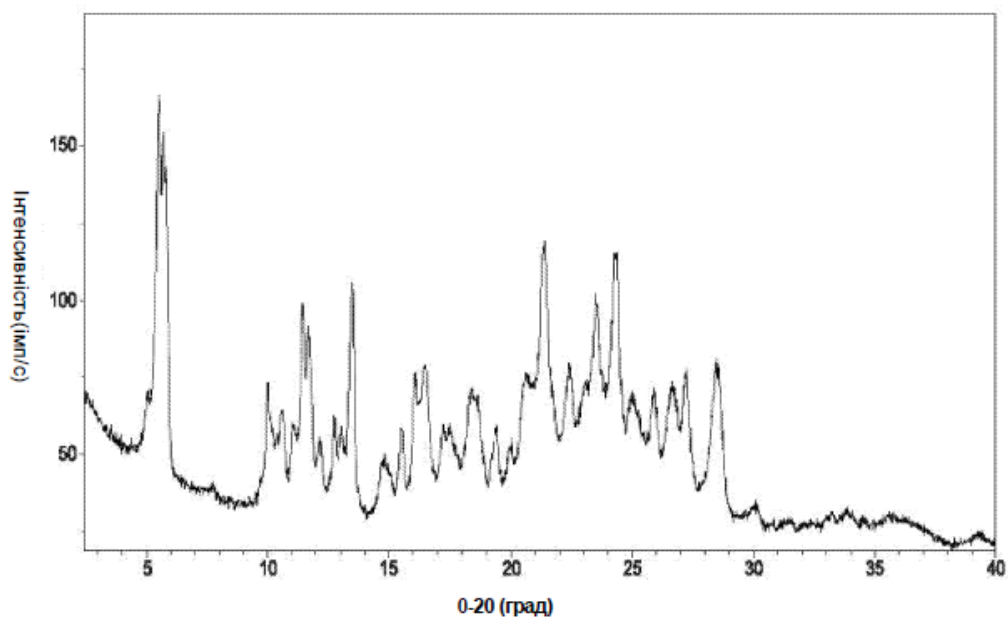


Fig. 69